

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

✓ Select All

✗ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Format  
Display Selected Free1. ☐ 5/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011449174 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1997-427081/199740

XRAM Acc No: C97-136758

Use of oestrogen (ant)agonist - for treatment of e.g.  
Alzheimer's disease, uterine fibrosis or auto-immune diseases

Patent Assignee: PFIZER INC (PFIZ ); PFIZER CORP (PFIZ )

Inventor: MACLEAN D B; THOMPSON D D

Number of Countries: 028 Number of Patents: 018

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 792642	A1	19970903	EP 97301150	A	19970221	199740 B
AU 9714980	A	19970904	AU 9714980	A	19970227	199744
JP 10007564	A	19980113	JP 9745905	A	19970228	199812
CA 2198562	A	19970828	CA 2198562	A	19970226	199814
KR 97061256	A	19970912	KR 976291	A	19970227	199839
ZA 9701713	A	19981028	ZA 971713	A	19970227	199848
US 5889042	A	19990330	US 9613213	P	19960228	199920
			US 97803706	A	19970221	
AU 703384	B	19990325	AU 9714980	A	19970227	199924
MX 9701605	A1	19980401	MX 971605	A	19970227	200004
EP 792642	B1	20010822	EP 97301150	A	19970221	200149
CN 1165655	A	19971126	CN 97103415	A	19970228	200152
DE 69706209	E	20010927	DE 606209	A	19970221	200164
			EP 97301150	A	19970221	
ES 2159812	T3	20011016	EP 97301150	A	19970221	200173
TW 442286	A	20010623	TW 97100636	A	19970121	200206
CA 2198562	C	20020910	CA 2198562	A	19970226	200264
IL 120267	A	20021110	IL 120267	A	19970220	200282
PH 1199755369	B1	20000428	PH 55369	A	19970123	200309
MX 211309	B	20021112	MX 971605	A	19970227	200381

Priority Applications (No Type Date): US 9613213 P 19960228; US 97803706 A 19970221

Cited Patents: US 5476862; WO 9621656

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 792642 A1 E 32 A61K-031/40

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

AU 9714980 A A61K-031/40

JP 10007564 A 25 A61K-031/445

CA 2198562 A A61K-031/395

KR 97061256 A A61K-031/495

ZA 9701713 A 56 C07D-000/00

US 5889042 A A61K-031/40 Provisional application US 9613213

AU 703384 B A61K-031/40 Previous Publ. patent AU 9714980

MX 9701605 A1 A61K-031/135

EP 792642 B1 E A61K-031/40

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

CN 1165655 A A61K-031/445

DE 69706209 E A61K-031/40 Based on patent EP 792642

ES 2159812 T3 A61K-031/40 Based on patent EP 792642

TW 442286 A A61K-031/395  
 CA 2198562 C E A61K-031/395  
 IL 120267 A A61K-031/195  
 PH 1199755369 B1 A61K-031/40  
 MX 211309 B A61K-031/40

Abstract (Basic): EP 792642 A

Use of a compound of formula (I), or an optical or geometric isomer of (I), or acid addition salt, N-oxide, ester or quaternary ammonium salt of (I), for manufacture of a medicament for inhibiting pathological conditions selected from Alzheimer's disease, premenstrual syndrome, peri-menopausal syndrome, deficiency of thrombomodulin, uterine fibrosis, excessive myeloperoxidase activity, excessive thrombin, autoimmune diseases, reperfusion damage of ischemic myocardium and insufficient testosterone, is new. A = CH<sub>2</sub> or NR; B, D, E = CH or N; Y = 3-8C cycloalkyl or cycloalkenyl (both optionally substituted by 1-2 R<sub>4</sub>), or phenyl, naphthyl, Het or Het' (all optionally substituted by 1-3 R<sub>4</sub>); Het = a 5-6 membered heterocycle containing 1-2 O, NR<sub>2</sub> and S(O)<sub>n</sub> heteroatoms; Het' = a bicyclic ring system comprising a 5-6 membered heterocycle (containing 1-2 O, NR<sub>2</sub> and S(O)<sub>n</sub> heteroatoms) fused to a phenyl ring; Z<sub>1</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>W(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>W(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, OCHR<sub>2</sub>CHR<sub>3</sub> or SCHR<sub>2</sub>CHR<sub>3</sub>; G = NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; a bicyclic amine containing 5-12C, either bridged or fused and optionally substituted by 1-3 R<sub>4</sub>; or a group of formula (i), which is optionally fused on adjacent carbon atoms by 1-2 phenyl rings and optionally substituted (on carbon by 1-3 substituents and/or on nitrogen by a group R<sub>4</sub>); or Z<sub>1</sub> + G = a group of formula (ii); n = 0-2; m = 1-3; Z<sub>2</sub> = NH, O, S or CH<sub>2</sub>; W = CH<sub>2</sub>, CH=CH, O, NR<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>, C(O), CR<sub>2</sub>(OH), CONR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>CO, C triple bond C or a group of formula (iii); R = H or 1-6C alkyl; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H or T; R<sub>4</sub> = H, halo, 1-6C alkyl, T<sub>0</sub>, 1-4C acyloxy, TS, TSO, TSO<sub>2</sub>, HOT, arylT, COOH, CN, CONHOR, SO<sub>2</sub>NHR, NH<sub>2</sub>, NHT, N(T)<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R, NO<sub>2</sub>, aryl or OH; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> = 1-8C alkyl; or R<sub>5</sub> + R<sub>6</sub> = 3-10C carbocyclic ring; R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> = phenyl, a 3-10C carbocyclic ring (which is saturated or unsaturated), a 3-10C heterocyclic ring (containing up to 2 O, S or N atoms), H or 1-6C alkyl; or R<sub>7</sub>/R<sub>8</sub> form a 3-8 membered nitrogen-containing ring with R<sub>5</sub> or R<sub>6</sub>; R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, in either linear or ring form, are optionally substituted by 1-3 halo, 1-6C alkyl, alkoxy, OH or carboxy; and a ring formed by R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> may be fused to a phenyl ring; e = 0-2; p = 0-3; q = 0-3; T = 1-4C alkyl.

USE - The above disorders are disorders which are responsive to inhibition by an oestrogen, antioestrogen or oestrogen agonist.

Administration of (I) is, e.g., oral, rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular or intranasal.

Dwg. 0/0

Title Terms: OESTROGEN; ANT; AGONIST; TREAT; DISEASE; UTERINE; FIBROSIS; AUTO; IMMUNE; DISEASE

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-031/135; A61K-031/195; A61K-031/395; A61K-031/40; A61K-031/445; A61K-031/495; C07D-000/00

International Patent Class (Additional): A61K-031/24; A61K-031/435; A61K-031/44; A61K-031/4427; A61K-031/4453; A61K-031/47; A61P-009/10; A61P-015/12; A61P-025/28; A61P-031/18; A61P-043/00; C07C-215/64; C07C-217/14; C07C-219/26; C07C-229/38; C07C-255/53; C07C-259/10; C07C-311/37; C07C-317/14; C07C-329/29; C07D-207/08; C07D-211/18; C07D-213/53; C07D-213/60; C07D-215/06; C07D-215/16; C07D-217/12; C07D-223/04; C07D-239/28; C07D-239/70; C07D-295/08; C07D-401/12; C07D-413/12; C07D-417/12; C07G-000/00

File Segment: CPI

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-7564

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月13日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/445	A E D		A 6 1 K 31/445	A E D
31/40	A A M		31/40	A A M
31/435	A C V		31/435	A C V
31/44	A B A		31/44	A B A
31/47	A B N		31/47	A B N

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-45905

(22) 出願日 平成9年(1997) 2月28日

(31) 優先権主張番号 60/013213

(32) 優先日 1996年2月28日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 390039402

ファイザー・インコーポレイテッド

P F I Z E R I N C O R P O R A T E  
D.アメリカ合衆国ニューヨーク州 ニューヨ  
ーク、イースト・フォーティセカンド・ス  
トリート 235

(72) 発明者 デーヴィッド・パートン・マククリーン

アメリカ合衆国ロード・アイランド州  
02906, プロヴィデンス, ローレル・アベ  
ニュー 41

(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外4名)

最終頁に続く

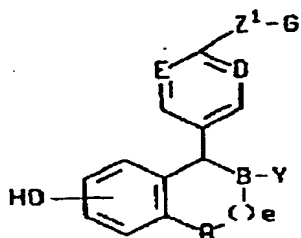
(54) 【発明の名称】 エストロゲンアゴニストによって病的状態を抑制する方法

(57) 【要約】 (修正有)

ールになる。

【課題】 エストロゲンアゴニストによって病的状態を抑制する方法を提供する。

【解決手段】 下記一般式 I の化合物

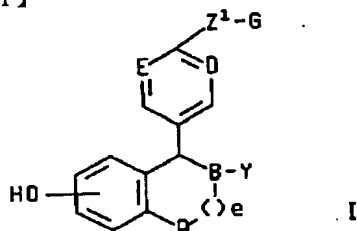


はアルツハイマー病、月経前症候群、閉経前後症候群、  
 トロンボモジュリン欠乏、子宮線維症、ミエロペルオキ  
 シダーゼ活性過剰、トロンビン過剰、自己免疫疾患、虚  
 血性心筋層の再灌流障害及びテストステロン欠乏の治療  
 又は予防に有用である。化合物の具体的一例を示すと、  
 シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]  
 -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オ

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アルツハイマー病、月経前症候群、閉経前後症候群、トロンボモジュリン欠乏症、子宮線維症、ミエロペルオキシダーゼ活性過剰、トロンビン過剰、自己免疫疾患、虚血性心筋層の再灌流障害及びテストステロン欠乏から成る群から選択される病的状態の抑制方法であって、前記病的状態の抑制を必要とする哺乳動物に、式 I :

## 【化 1】



【式中、AはCH<sub>2</sub>及びNRから選択され；B、D及びEはCH及びNから独立的选择され；Yは、

(a) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~3個の置換基によって任意に置換されるフェニル；

(b) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~3個の置換基によって任意に置換されるナフチル；

(c) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~2個の置換基によって任意に置換されるC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル；

(d) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~2個の置換基によって任意に置換されるC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル；

(e) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~3個の置換基によって任意に置換される、-O-、-NR<sup>2</sup>-及び-S(O)<sub>n</sub>-から成る群から选择される2個までのヘテロ原子を含有する五員複素環；

(f) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~3個の置換基によって任意に置換される、-O-、-NR<sup>2</sup>-及び-S(O)<sub>n</sub>-から成る群から选择される2個までのヘテロ原子を含有する六員複素環；又は

(g) フェニル環に縮合した五員又は六員複素環から成る二環系であって、前記複素環が、R<sup>4</sup>から独立的选择される1~3個の置換基によって任意に置換される、-O-、-NR<sup>2</sup>-及び-S(O)<sub>n</sub>-から成る群から选择される2個までのヘテロ原子を含有する二環系であり；Z<sup>1</sup>は、

(a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>W(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-；

(b) -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-；

(c) -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>W(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-；

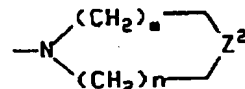
(d) -OCHR<sup>2</sup>CHR<sup>3</sup>-；又は

(e) -SCHR<sup>2</sup>CHR<sup>3</sup>-であり；Gは、

(a) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>；

(b) 隣接炭素上で任意に1個又は2個のフェニル環と縮合し、炭素上で1~3個の置換基によって任意に独立に置換され、窒素上でR<sup>4</sup>から选择された化学的に適当な置換基によって任意に独立に置換される

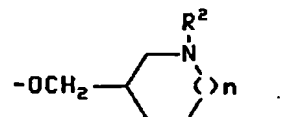
## 【化 2】



(式中、nは0、1又は2であり；mは1、2又は3であり；Z<sup>2</sup>は-NH-、-O-、-S-、又は-CH<sub>2</sub>-である)；又は

(c) R<sup>4</sup>から独立的选择された1~3個の置換基によって任意に置換される、架橋又は縮合した炭素数5~12の二環状アミンである；或いは、Z<sup>1</sup>とGとは結合して、

## 【化 3】



である；Wは、

(a) -CH<sub>2</sub>-；

(b) -CH=CH-；

(c) -O-；

(d) -NR<sup>2</sup>-；

(e) -S(O)<sub>n</sub>-；

(f)

## 【化 4】



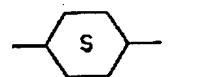
(g) -CR<sup>2</sup>(OH)-；

(h) -CONR<sup>2</sup>-；

(i) -NR<sup>2</sup>CO-；

(j)

## 【化 5】



又は

(k) -C≡C-であり；Rは水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は独立的に、

(a) 水素；又は

(b) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；R<sup>4</sup>は、

(a) 水素；

(b) ハロゲン；

(c) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル；

(d) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ；

(e) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アシルオキシ；

(f) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ；

(g) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルフィニル；

(h) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルホニル；

(i) ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；

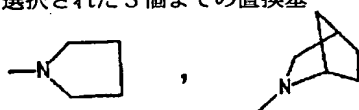
(j) アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル；

(k) -CO<sub>2</sub>H；

(l) -CN；

(m)  $-\text{CONHOR}$  ;  
 (n)  $-\text{SO}_2\text{NHR}$  ;  
 (o)  $-\text{NH}_2$  ;  
 (p)  $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキルアミノ ;  
 (q)  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ジアルキルアミノ ;  
 (r)  $-\text{NHSO}_2\text{R}$  ;  
 (s)  $-\text{NO}_2$  ;  
 (t) アリール ;又は  
 (u)  $-\text{OH}$ であり ;  $\text{R}^5$ と $\text{R}^6$ は独立的に $\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキルであるか、又は一緒に $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ 炭素環を形成する ;  $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ は独立的に、

(a) フェニル ;  
 (b) 置換又は非置換の $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ 炭素環 ;  
 (c)  $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 及び $-\text{S}-$ から選択される2個までのヘテロ原子を含有する $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ 複素環 ;  
 (d)  $\text{H}$  ;又は  
 (e)  $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルであるか、或いは  
 (f)  $\text{R}^5$ 又は $\text{R}^6$ と共に三員〜八員の窒素含有環を形成する ;  $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ は線状又は環状のいずれであっても、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ及びカルボキシから独立的に選択された3個までの置換基



である]で示される化合物である、請求項1記載の方法。

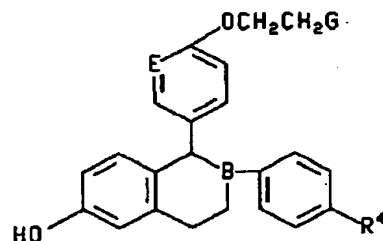
【請求項3】 式I化合物が下記化合物：シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5、6、7、8-テトラヒドロナフタレン-2-オール ;  
 (一) シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5、6、7、8-テトラヒドロナフタレン-2-オール ; シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5、6、7、8-テトラヒドロナフタレン ; シス-1-[6'-ピロロジノエトキシ-3'-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン ; 1-(4'-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4"-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン ; シス-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5、6、7、8-テトラヒドロナフタレン-2-オール ; 及び  
 1-(4'-ピロリジノエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンから成る群から選択される、請求項1記載の方法。

【請求項4】 前記病的状態がアルツハイマー病である、請求項1記載の方法。

で任意に置換されることができる ;  $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ によって形成される環は任意にフェニル環に縮合することができる ; eは0、1又は2であり ; mは1、2又は3であり ; nは0、1又は2であり ; pは0、1、2又は3であり ; qは0、1、2又は3である]で示される化合物、その光学異性体及び幾何異性体、その無毒性の製薬的に受容される酸付加塩、N-オキシド、エステル並びに第4級アンモニウム塩の有効量を投与することを含む方法。

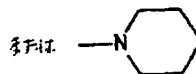
【請求項2】 式I化合物が式：

【化6】



[式中、Gは、

【化7】



【請求項5】 前記病的状態がトロンボモジュリン欠乏症である、請求項1記載の方法。

【請求項6】 前記病的状態が子宮線維症である、請求項1記載の方法。

【請求項7】 前記病的状態がミエロペルオキシダーゼ活性過剰である、請求項1記載の方法。

【請求項8】 前記病的状態がトロンビン過剰である、請求項1記載の方法。

【請求項9】 前記病的状態が自己免疫疾患である、請求項1記載の方法。

【請求項10】 前記病的状態が虚血性心筋層の再灌流障害である、請求項1記載の方法。

【請求項11】 前記病的状態がテストステロン欠乏である、請求項1記載の方法。

【請求項12】 前記病的状態が月経前症候群である、請求項1記載の方法。

【請求項13】 前記病的状態が閉経前症候群である、請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

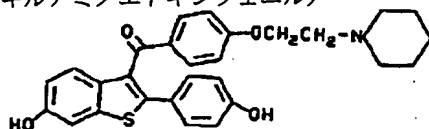
【0001】

【発明が属する技術分野】 本発明は、エストロゲン、抗エストロゲン又はエストロゲンアゴニストによる抑制を受けやすい又は部分的に受けやすい病的状態を抑制する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 ある種のエストロゲンアゴニストは、エ

ストロゲンアゴニスト又はアンタゴニストに反応する器官系に関係した病的状態の抑制に有用であると報告されている。特に、ラロキシフェンとタモキシフェンによって代表される、2-フェニル-3-アロイルベンゾチオフェン類と1-(アルキルアミノエトキシフェニル)-



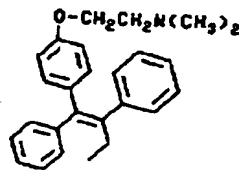
ラロキシフェンはアクネ(米国特許第5,439,923号);脱毛症(ヨーロッパ特許第0659414A2号);アルツハイマー病(ヨーロッパ特許第0659418A1号);皮膚及び腫の萎縮(米国特許第4,461,064号);自己免疫疾患(ヨーロッパ特許第0664123号);胸部癌(米国特許第4,418,068号);胸部疾患(ヨーロッパ特許第0659419号);軟骨変性(米国特許第5,418,252号);CNS問題(閉経後)(94,ヨーロッパ特許第0309470号);内分泌標的器官の病理学(米国特許第4,418,068号);遅発青春期(米国特許第5,451,589号);脱髄疾患(米国特許第5,434,166号);髄鞘發育不全疾患(米国特許第5,434,166号);月経困難症(米国第5,446,053号);子宮内膜症(米国特許第5,461,065号);女性不妊症(ヨーロッパ特許第659429A1号);受精能障害;多毛症(ヨーロッパ特許第0659414A2号);低血糖症(ヨーロッパ特許第635264A2号);性欲増強(increase libido)(米国特許第5,439,931号);受精能抑制(米国特許第5,462,949号);LDL酸化(ヨーロッパ特許第0664121A号);高コレステロール症(米国特許第5,464,845号);エリテマトーデス(ヨーロッパ特許第0664125号);マクロファージ機能障害(ヨーロッパ特許第659425A1号);男性不妊症(ヨーロッパ特許第0659424A1号);心筋梗塞、虚血、血栓塞栓症、トロンビン抑制(ヨーロッパ特許第0664126号);閉経障害(ヨーロッパ特許第0659415号);月経障害(米国特許第5,462,950号);肥満症(94ヨーロッパ特許第0309481号);強迫障害(ヨーロッパ特許第0659428号);骨粗しょう症(米国特許第5,457,117号);卵巣發育不全(米国特許第5,451,589号);閉経期(perimenopausal)症候群(米国特許第5,391,557号);末梢血管狭窄(米国特許第5,470,883号);閉経後CNS(ヨーロッパ特許第0659415号);月経前症候群(米国特許第5,389,670号);前立腺癌;前立腺肥大;肺高血圧症(米国特許第5,447,941号);再灌流傷害(rep

erfusion damage)(J. AM. Cardiol 25,

1-フェニル-2-フェニルブト-1-エン類はエストロゲンアゴニストとして広い用途を有する。

【0003】

【化8】



189A(1993));不応性新生物(ヨーロッパ特許第0652004A1号);再狭窄(米国特許第5,462,937号);慢性関節リウマチ(ヨーロッパ特許第0664125号);脂漏症(米国特許第5,439,923号);性機能不全;性的早熟(米国特許第5,451,590号);トロンボモデュリン(thrombomodulin)発現(ヨーロッパ特許第0659427号);ターナー症候群(Turners syndrome)(米国特許第5,441,966号);子宮線維症(米国特許第5,457,116号);及び血管運動神経症候群(閉経後)(94ヨーロッパ特許第0309473号)の治療に有効であると主張されている。

【0004】タモキシフェンは胸部癌の治療に広く用いられており、下記疾患と状態:高脂質レベル(Drug Ther. 22/3, 109(1992));卵巣癌(J. Clin. Oncol. 11, 10号, 1957~68(1993));腎細胞癌(Br. J. Radiol. 56, 670号, 766~7(1983));アテローム発生活子ホモシスチンの抑制(Env. J. Cancer 29, 付録6, S110(1993));転移性黒色腫(J. Clin. Oncol. 12, 8号, 1553~60(1994));乳房痛(Drug 32, 6号, 477~80(1986));プロラクティブ(prolactive)分泌性下垂体腫瘍(J. Endocrinol. Invest. 3/4, 343~347(1980));骨粗しょう症(Proc. Annu. Meet Am Assoc. Cancer Res. 33, A566~7(1992));腹膜後線維症(netro peritoneal fibrosis)(Lancet 341, 8841号, 382(1993))の治療に効果的であると報告されている。

【0005】エストロゲンアゴニスト構造の小さい構造変化が生物学的性質の顕著な差異を惹起する。例えば、ドロロキシフェン(3-ヒドロキシタモキシフェン)下記構造Iは、タモキシフェンに比べて、エストロゲン受容体に対して10~60倍大きい結合親和力を有する。ドロロキシフェンはインビボ(in vivo)又はインビトロ(in vitro)の発癌性又は突然変異誘発性効果を有さないが、タモキシフェンはラットにおいて肝臓腫瘍を誘発する。Hasmam等、Cancer Letter,

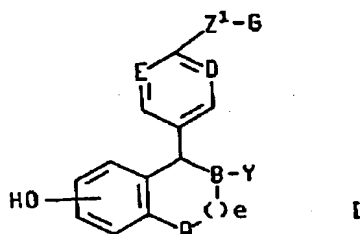
84, 101~116 (1994)。

【0006】ドロロキシフェンは胸部癌(米国特許第5, 047, 431号); 子宮内膜症(米国特許第5, 455, 275号); コレステロール低下(米国特許第5, 426, 123号); 骨粗しょう症(米国特許第5, 254, 594号); 前立腺肥大(米国特許第5, 441, 986号); 及び再狭窄(米国特許第5, 384, 332号)の治療に効果的であると報告されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、アルツハイマー病、月経前症候群、閉経前後症候群、トロンボモジュリン欠乏症、子宮線維症、ミエロペルオキシダーゼ活性過剰、トロンビン過剰、自己免疫疾患、虚血性心筋層の再灌流障害及びテストステロン欠乏から成る群から選択される病的状態の抑制方法であって、前記病的状態の抑制を必要とする哺乳動物に、式I:

【化9】



【式中、AはCH<sub>2</sub>及びNRから選択され; B、D及びEはCH及びNから独立的选择され; Yは、

(a) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~3個の置換基によって任意に置換されるフェニル;

(b) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~3個の置換基によって任意に置換されるナフチル;

(c) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~2個の置換基によって任意に置換されるC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル;

(d) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~2個の置換基によって任意に置換されるC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル;

(e) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~3個の置換基によって任意に置換される、-O-、-NR<sup>2</sup>-及び-S(O)<sub>n</sub>-から成る群から选择される2個までのヘテロ原子を含有する五員複素環;

(f) R<sup>4</sup>から独立的选择される1~3個の置換基によって任意に置換される、-O-、-NR<sup>2</sup>-及び-S(O)<sub>n</sub>-から成る群から选择される2個までのヘテロ原子を含有する六員複素環; 又は

(g) フェニル環に縮合した五員又は六員複素環から成る二環系であって、前記複素環が、R<sup>4</sup>から独立的选择される1~3個の置換基によって任意に置換される、-O-、-NR<sup>2</sup>-及び-S(O)<sub>n</sub>-から成る群から选择される2個までのヘテロ原子を含有する二環系であり; Z<sup>1</sup>は、

(a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>W(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

(b) -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-;

(c) -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>W(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-;

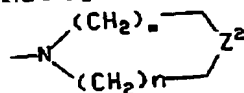
(d) -OCHR<sup>2</sup>CHR<sup>3</sup>-; 又は

(e) -SCHR<sup>2</sup>CHR<sup>3</sup>-であり; Gは、

(a) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

(b) 隣接炭素上で任意に1個又は2個のフェニル環と縮合し、炭素上で1~3個の置換基によって任意に独立に置換され、窒素上でR<sup>4</sup>から選択された化学的に適当な置換基によって任意に独立に置換される

10 【化10】

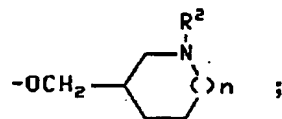


(式中、nは0、1又は2であり; mは1、2又は3であり; Z<sup>2</sup>は-NH-、-O-、-S-、又は-CH<sub>2</sub>-である); 又は

(c) R<sup>4</sup>から独立的选择された1~3個の置換基によって任意に置換される、架橋又は縮合した炭素数5~12の二環状アミンである; 或いは、Z<sup>1</sup>とGとは結合して、

20

【化11】



である; Wは、

(a) -CH<sub>2</sub>-;

(b) -CH=CH-;

(c) -O-;

30

(d) -NR<sup>2</sup>-;

(e) -S(O)<sub>n</sub>-;

(f)

【化12】



(g) -CR<sup>2</sup>(OH)-;

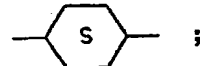
(h) -CONR<sup>2</sup>-;

(i) -NR<sup>2</sup>CO-;

(j)

40

【化13】



(k) -C≡C-であり; Rは水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり; R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は独立的に、

(a) 水素; 又は

(b) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり; R<sup>4</sup>は、

(a) 水素;

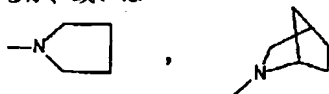
(b) ハロゲン;

(c) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル;

50

(d) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ;

- (e) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アシルオキシ;  
 (f) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ;  
 (g) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルフィニル;  
 (h) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルホニル;  
 (i) ヒドロキシ (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル;  
 (j) アリール (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル;  
 (k) -CO<sub>2</sub>H;  
 (l) -CN;  
 (m) -CONHOR;  
 (n) -SO<sub>2</sub>NHR;  
 (o) -NH<sub>2</sub>;  
 (p) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ;  
 (q) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ジアルキルアミノ;  
 (r) -NHSO<sub>2</sub>R;  
 (s) -NO<sub>2</sub>;  
 (t) アリール;又は  
 (u) -OHであり; R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>は独立的にC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであるか、又は一緒にC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>炭素環を形成する; R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>は独立的に、  
 (a) フェニル;  
 (b) 置換又は非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>炭素環;  
 (c) -O-、-N-及び-S-から選択される2個までのヘテロ原子を含有するC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>複素環;  
 (d) H;又は  
 (e) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであるか、或いは



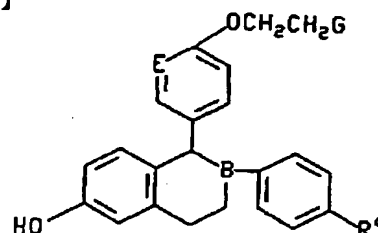
であり; R<sup>4</sup>はH、OH、F又はClであり; BとEはCH及びNから独立的に選択される]で示される。

【0009】特に好ましい化合物を次に挙げる: シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5、6、7、8-テトラヒドロナフタレン-2-オール; (一) シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5、6、7、8-テトラヒドロナフタレン-2-オール; シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5、6、7、8-テトラヒドロナフタレン-2-オール; シス-1-[6'-ピロロジノエトキシ-3'-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1、2、3、4-テトラヒドロナフタレン; 1-(4'-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4"-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1、2、3、4-テトラヒドロイソキノリン; シス-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5、6、7、8-テトラヒドロナフタレン-2-オール; 及び 1-(4'-ピロリジノエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1、2、3、4-テトラヒドロ

(f) R<sup>5</sup>又はR<sup>6</sup>と共に三員〜八員の窒素含有環を形成する; R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>は線状又は環状のいずれであっても、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ及びカルボキシから独立的に選択された3個までの置換基で任意に置換されることができる; R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>によって形成される環は任意にフェニル環に縮合することができる; eは0、1又は2であり; mは1、2又は3であり; nは0、1又は2であり; pは0、1、2又は3であり; qは0、1、2又は3である]で示される化合物、その光学異性体及び幾何異性体、その無毒性の製薬的に受容される酸付加塩、N-オキシド並びに第4級アンモニウム塩の有効量を投与することを含む方法を提供する。

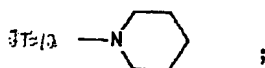
【0008】式Iの好ましい化合物は式:

【化14】



【式中、Gは、

【化15】



イソキノリン。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、エストロゲン、抗エストロゲン又はエストロゲンアゴニストによる抑制を受けやすい又は部分的に受けやすい病的状態を抑制する方法に関する。このような状態はアルツハイマー病、月経前症候群、閉経前後症候群、トロンボモジュリン欠乏症、子宮線維症、ミエロペルオキシダーゼ活性過剰、トロンビン過剰、自己免疫疾患、虚血性心筋層の再灌流障害及びテストステロン欠乏を包含する。

【0011】アルツハイマー病(AD)は、記憶、認識、推論、判断及び情緒的安定性の漸次喪失を臨床的に特徴とし、徐々に深刻な精神的劣化を生じ、結局は死に至らしめる変性脳障害である。ADは高齢者における進行性精神不全(痴呆)であり、合衆国における第IV位の非常に一般的な医学的死因であると考えられる。ADは世界的に種々な民族及び人種集団で観察されており、現在及び将来の重要な公衆健康問題を呈している。現在、合衆国のみにあっても約200〜300万人がこの疾患に罹患していると推定される。今のところ、ADは不治であると判明している。

【0012】AD患者の脳はニューロン変性と、アミロ



イドゲニック(amyloidogenic)プラーク、血管アミロイドアンギオパシー及び神経細線維もつれと種々に呼ばれる特徴的病変を示す。多数のこれらの病変、特に、アミロイドゲニックプラークと神経細線維もつれとは、AD患者の記憶と認識機能のために重要な、ひと脳の幾つかの部分で一般に見い出される。さらに限定された解剖的分布状態の少数のこれらの要素は臨床的ADを有さない非常な高齢者の脳に見い出される。アミロイドゲニックプラークと血管アミロイドアンギオパシーはまた、T

risomy 21 (Crowн症候群) 及び遺伝性脳出血を、Dutch型アミロイドーシス(HCHWA-D)と共に有する個体の脳を特徴づける。現在では、ADの決定的な診断は、この疾患で死亡した患者の脳組織における又は、稀には、侵襲的神経外科的処置中に採取された脳組織の小バイオブシーサンプルにおける上記病変の観察を必要とする。

【0013】幾つかのラインの証拠は、特定のアミロイドゲニックタンパク質( $\beta$ -アミロイドタンパク質( $\beta$ AP))の進行性脳沈着がADの病因に根本的(seminally)役割を果たし、数年又は数十年までも認識症状(cognitive symptom)に先行する可能性があることを示唆している。Selkoe, (1991) Neuron 6: 487参照のこと。最近、 $\beta$ APが培養中に成長したニューロン細胞から放出されること及び $\beta$ APが正常な個体及びAD患者の両方の脳脊髄液(CSF)中に存在することが判明している。Seubert等, (1992) Nature 359: 325~327を参照のこと。

【0014】プラーク病理学との可能な相関が数グループによって展開されており、培養ニューロンに対する直接の $\beta$ AP神経毒性を実証している。 $\beta$ APの直接神経毒性がTGF- $\beta$ による同時治療によって弱められることが最近報告されている(Chao等, Soc. Neurosci. Abs. 19:1251 (1993))。

【0015】さらに最近では、直接の神経毒性の他に、恐らく $\beta$ APによって誘出された、AD脳における炎症反応もこの疾患の病因の一因をなしている。NSAIDインドメタシンによる限定された臨床試験が、アルツハイマー痴呆の進行の遅延を示している(Rogers等, Science, 260:1719~1720 (1993))。ヨーロッパ特許出願第0659418A1号は、アルツハイマー病を抑制するためのある種のベンゾチオフェン類の使用を述べている。

【0016】ADの基礎的機構の理解に今までになされている進歩にも拘わらず、これらの疾患を治療するための組成物と方法の開発がまだ依然として必要とされている。治療方法が、脳におけるTGF- $\beta$ 発現を高め、それによって、 $\beta$ -アミロイドペプチド仲介神経毒性とADに関連する炎症反応とを軽減することができる薬物に基づくことができるならば有利である。

【0017】毎月、月経の開始前の数日間にわたって、他の点では健康な数百万人の女性が、季節性情動障害(SAD)、炭水化物切望性(carbohydrate-craving)肥満又は病的飢餓の非食欲不振変形を有する患者によって報告された症状に顕著に類似する情緒及び食欲障害の症状を発現している。この症状は最初は1931年にR. T. Frankによって“月経前緊張症”と呼ばれた、非常に一般的な現象である。UCLAのGuy Abrahamによると、婦人科医のオフィスに通う10人の患者につき3~4人が月経前緊張症に罹患し、場合によっては、この症状が自殺の試みを含むほどの重症度であることがある。Current Progress in Obstetrics and Gynecology, 3:5~39 (1980)。

【0018】月経前症候群(PMS)の初期の説明は、月経前症候群と神経緊張症、頭痛及び体重増加との関係に集中していた。観察される体重増加は初期には塩分と水分の過度の停留に原因があるとされており、これは実際に一部のPMS患者で生じている。しかし、この体重増加もPMSに罹患した個体が炭水化物(特に、甘味のある食物)を切望し、過度に消費する一般的な傾向の結果であることが間もなく明らかになった。PMSは今でも黄体期晩期症候群(late luteal phase syndrome)(又は、黄体期晩期不快症候群)と呼ばれている。D. N. S. III, Revised American Psychiatric Association (1987)。

【0019】PMSの病因については非常に多くの示唆がなされている。例えば、一部の説はPMSが子宮毒素によって惹起されると仮定している。他の説は、PMSの原因が、恐らく過度インシュリン分泌、低血糖及び脳グルコース欠乏を付随して、しばしば観察される抑うつと不安を生じると考えられる甘味の過度消費であると示唆している。行動症候群が、しばしば観察される組織浮腫に起因することと、心理的变化が、月経の不快感によって生じる喪失感又は社会的複雑感に起因することも仮定されている。

【0020】しかし、これらの理論のいずれも立証されていない:PMSは子宮摘出後も持続しうるので、子宮毒素がPMSの原因ではありえない;PMSの高インシュリン症は低血糖レベルと関連せず、原因ではなく、恐らく行動異常(即ち、月経前女性がインシュリン分泌を強化する高炭水化物食物を選択する傾向)の結果であると考えられる;PMSの情緒及び食欲変化は組織膨潤とあまり関連しない;ヒトの生活のサイコダイナミック(psychodynamic)又は社会的複雑さから免除されたと考えられる、人間に近い霊長類も月経前に特徴的な行動変化を示す。

【0021】PMSの症状を克服又は軽減するために多くの治療法が示唆されている。これらの治療法には、炭

水化物を含まない食物、ビタミン補充物、卵巣ホルモン、解毒剤、卵巣及び下垂体の照射、並びに利尿薬の使用がある。しかし、これらのアプローチは全て限られた成功を示しているに過ぎない。

【0022】黄体期晩期不快障害(LLPDD)が月経前症候群(PMS)に関連した現在の用語である。多くの女性が月経周期の特定の期に関連した多様な身体的及び感情的変化を報告する。これらの女性の殆どに関して、これらの変化は重度ではなく、殆ど苦痛(distress)を生じず、社会的及び職業的機能に影響を有さない。これに反して、LLPDDの本質的特徴は、黄体期の最後の週中に生じ、ろ胞期の開始後数日間に緩解する、あるパターンの臨床的に顕著な感情的及び行動的症状である。大抵の女性では、これらの症状は月経の開始前の週に起こり、月経の開始後の数日間中に緩解する。

【0023】LLPDDは症状が社会的及び職業的機能の明らかな低下を惹起するほど重度であり、今までに殆どの月経周期中に生じている場合にのみ診断される。

【0024】最も一般的に経験される症状には、明白な情緒不安定(例えば、涙もろさ、悲しみ又は興奮の突然の発作)、興奮、怒り又は緊張の持続的感情(feeling)、抑うつ感、及び自己嫌悪思考がある。日常活動の関心低下(decreased interest in usual activities)、疲労とエネルギー消耗、集中困難さの主観的感覚、食欲の変化、特定食物(特に炭水化物)の嗜好及び睡眠障害も一般的である。例えば胸部の圧痛又は膨潤(swelling)、頭痛、関節痛又筋肉痛、膨張感及び体重増加のような、他の身体的症状も存在することがある。

【0025】一般に、非ステロイド系抗炎症薬がLLPDD患者に投与されるが、これらは一部の身体的症状にのみ効果的である。PMSの身体的発現は、重度な場合には、対症的に治療することができる。水分停滞は食事又は抗利尿薬によって軽減することができるが、水分停滞の重症度は常に心理的症状と相関するとは限らない。最近の研究は、スピロノラクチャー(Aldactone, シアトル)も抑うつ及びクライイング(crying)小発作の軽減に有効であることを示唆している。

【0026】プロゲステロン、炭酸リチウム、チアジド、利尿薬、抗うつ薬及びプロモシプトム(Pariodel (登録商標)、Sandoz)を包含する他の薬物も試みられているが、確実な成功を示していない。

【0027】米国特許第5,389,670号は、LLPDD/PMSの治療のための一定のベンゾチオフェン類の使用を述べている。

【0028】PMS/LLPDDの既存の治療方法の欠点と不十分さを考慮すると、新規な治療方法が切望される。

【0029】閉経前後なる用語は、閉経前(生殖年数)と閉経後との間の女性の生涯の時期を意味する。この時期は通常40~60歳であるが、より頻繁には50歳代

の前半又は後半の数年である。この期間は女性におけるホルモン平衡の急激な変化を特徴とする。この時期に多くの異なるホルモンが急激な変動を受けるが、最も注目すべきは性関連ホルモンであり、これより低い度合いではプロゲスチンである。この変動の原因は卵巣(ovarian)機能の自然の停止又は時間依存性停止である。閉経前後期の終了と閉経後期の開始との特徴(hallmark)は卵巣機能の停止又は卵巣が女性のそれまでの正常な排卵周期を調整することができなくなることである。この機能停止は1年間以上の月経の停止を臨床的に特徴とする。卵巣機能の停止が持続する期間(即ち、閉経前後時期)は通常突然の又は急激なイベントではない。閉経前後状態は数か月からより典型的には1年間以上まで続くことがある。

【0030】前述したように、閉経前後は女性のホルモン構成の変動を特徴とし、これらの変動は多くの続発症を特徴とする。時には、これらの続発症が女性にとって厄介な(undo)問題なく通過するが、これらの続発症はしばしば中程度から重度までの不快及び懸念の原因であり、時には病的な若しくは生命にかかわるイベントの原因になる。

【0031】この症候群を定義するのは、閉経前後時期のこれらの続発症である。閉経前後に入ること起因する一般的な(非常に個人的特質であるとしても)続発症のリストを次に挙げる:のぼせと発汗、萎縮性膀胱炎、頭痛、めまい感、集中力欠損、興奮、性欲減退、関節痛、不眠症、無関心、倦怠、筋肉衰弱、及び動悸。

(“The Menopause”, R. J. Beard 編集, University of Park Press, 1976, 第11章)。さらに、抑うつを特徴とする“閉経又は閉経前後症候群”が述べられている。これが実際の精神的症候群であるか否かに関しては多少の論争があるが、閉経前後は寄与要因(contributing factor)である。(“Harrison's Principle of Internal Medicine”, N. J. Isselbacher等, 第9版, McGraw-Hill Book Co. 1980, 1782~1783頁)。極端な場合には、一部の女性においてこれらの続発症の一部が病的になり(例えば、流体停滞及び平衡失調)、特に抑うつの影響を受けやすい女性では、生命にかかわることさえある。しかし、大抵の女性では、不快及び懸念の主要な原因は、これらのイベントの1つ以上の発生にあまりあるのではなく、女性がこれらのイベントに耐えなければならない時間の長さ、これらのイベントの予測できない性質にある。

【0032】治療が老化の経過を戻すことができると考えることは不適當であるので、閉経前後症候群を治療するための臨床アプローチが改良法の1つであった。特に、治療を必要とする閉経前後女性には外因性エストロゲンの脱スケール(descalating)プロトコールが施され

る。これは患者を閉経後状態に徐々にもたす効果を有する、この理由は外因性エストロゲンが閉経前後の症状を効果的に治療するが、卵巣機能の不可避な低下を停止させないからである。しばしば、この脱スケール療法は、外因性エストロゲンを停止するときまでに卵巣機能を停止させるために、長期間（極端な場合には、数年程度）を要する。この療法は効果的であり、是認されるが、多くの副作用を有する。

【0033】エストロゲン療法に通常付随する副作用はエストロゲンのみに原因があるのではなく、付随するプロゲステンにも関係する。大抵の場合に、子宮を有する女性にエストロゲンとプロゲステンとを一緒に又はより一般的には循環プロトコール(cyclic protocol)で投与しなければならない。この同時投与の理由は、エストロゲン単独で投与した場合に生じる子宮内膜癌の危険性を減ずるためである。プロゲステンの効果は多くの女性によってしばしばあまり耐えられず、抑うつを惹起するか又はエストロゲンの有益な効果を否定することにさえる。エストロゲン自体はしばしば、例えば水分停滞、体重増加、高血圧等のような、不快な副作用を惹起する。この結果、患者はこの療法に承諾せず、その後閉経前後症状に罹患する。

【0034】理想的には、改良方法は、閉経前後症候群の症状を軽減するが、副作用を回避又は減少させるような作用剤(agent)であると考えられる。さらに、この理想的療法は女性を安定な閉経後状態に導く期間を短縮する療法でもある。米国特許第5,391,557号は、ある一定のベンゾチオフェン類の投与を含む、閉経前後症候群の治療法を述べている。

【0035】血液凝固プロセス(血栓症)は、トロンビンの形成をもたす複雑なタンパク溶解段階によって誘導される。トロンビンはタンパク溶解によって、血液血漿中に溶解性であるフィブリノーゲンのA $\alpha$ 及びB $\beta$ 鎖から活性化ペプチドを除去し、不溶性フィブリン形成を開始する。

【0036】凝固防止は現在、ヘパリンとクマリンの投与によって達成されている。凝固と血栓症との非経口薬理学的制御は、ヘパリンの使用によるトロンビンの阻害に基づいている。ヘパリンは内因性アンチトロンビンI II (トロンビンの主要な生理的阻害因子)の阻害効果を促進することによってトロンビンに間接的に作用する。アンチトロンビンI II レベルは血漿中で変化し、表面に結合したトロンビンはこの間接的な機構に耐性であると思われるので、ヘパリンは効果のない治療法である。ある一定の凝固分析は効力と安全性に関係すると考えられるので、ヘパリンレベルは凝固分析(特に、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)分析)によって通常、モニターされる。クマリンは、プロトロンビン及びこの種の他のタンパク質の合成において翻訳後の $\gamma$ -カルボキシル化をブロックすることによって、トロ

ンビン形成を妨害する。クマリン類の効果は、それらの作用機構のために、投与後6~24時間に緩慢にのみ発生することができる。さらに、これらは選択的な抗凝固薬ではない。クマリンはまた凝固分析(特に、プロトロンビン時間分析)によるモニタリングを必要とする。

【0037】本発明をさらに良く理解するために、凝固酵素系について下記の簡単な説明を提供する。時には“カスケード”と呼ばれる凝固系は、セリンプロテアーゼへのチモーゲン類の逐次活性化を含み、結局は酵素トロンビンの製造に至る連鎖反応として最も良く見られる。トロンビンは、限定されたタンパク溶解を介して、血漿フィブリノーゲンを不溶性ゲルのトロンビンに転化させる。凝固カスケードにおける2つの重要なイベントは、凝固因子I X aによる凝固因子XからX aへの転化と、凝固因子X aによるプロトロンビンからトロンビンへの転化である。

【0038】これらの反応の両方は細胞表面において、最も注目すべきは血小板内皮細胞表面において生じ、両反応は補因子を必要とする。主要な補因子、因子V及びV I I Iは比較的不活性な先駆体として循環するが、トロンビンの最初の数分子が合成されると、トロンビンは、限定されたタンパク溶解によって、これらの補因子を活性化させる。活性化された補因子、V aとV I I I aはプロトロンビンからトロンビンへの転化と凝固因子XからX aへの転化とを約三桁まで促進させる。

【0039】活性化プロテインCは2種類の血漿タンパク質基質を圧倒的に好んで、これらを加水分解させ、不可逆的に破壊する。これらの血漿タンパク質基質は凝固因子VとV I I Iの活性化形(それぞれ、補因子V aとV I I I a)である。活性化プロテインCは不活性先駆体の凝固因子VとV I I Iを最低度のみ分解する。イヌでは、活性化プロテインCは主要な生理的フィブリン分解酵素、組織プラスミノゲン活性化因子の循環レベルを急激に高めることが判明している。

【0040】しかし、プロテインCの活性化はトロンビンと、凝固カスケードの最終セリンプロテアーゼと、内皮細胞表面結合糖タンパク質、トロンボモジュリンとを含む。トロンボモジュリンはトロンビンと緊密な1:1化学量論的複合体を形成する。トロンボモジュリンは、トロンビンと複合体化したときに、トロンビンの機能的性質をかなり修飾する。凝固経路におけるトロンビンは、通常は、フィブリノーゲンを凝固させ、血小板を活性化させ、凝固因子VとV I I Iをそれらの活性化形V aとV I I I aに転化させる。トロンビンは、単独では、プロテインCを活性化させるように作用するが、但し、非常に緩慢かつ非効率的にのみである。これに反して、トロンビンは、トロンボモジュリンとの緊密な1:1複合体であるときに、フィブリノーゲンを凝固させず、血小板を活性化せず、凝固因子VとV I I Iをそれらの活性化形に転化させない。トロンビン-トロンボモ

ジュリン複合体はプロテインCの活性化を促進するが、プロテインCの活性化の速度定数は、トロンビン-トロンボモジュリン複合体では、トロンビン単独の速度定数に比べて、20,000倍程度大きい。

【0041】それ故、活性化プロテインCは他の抗凝固薬（例えば、ヘパリン）及び経口ヒドロキシクマリン型抗凝固薬（例えばワルファリン）よりも大きい治療指数を有する抗血栓剤(antithrombotic agent)である。プロテインCも活性化プロテインCも、トロンビンが局所部位に形成されるまで有効ではない。活性化プロテインCはトロンビンなしには実際に無効である、この理由は凝固因子VをVaへ、凝固因子VIIをVIIaへ転化させるためにトロンビンが必要であるからである。上述したように、これらの2補因子の活性化形は活性化プロテインCの好ましい基質である。プロテインCチモージェンは、患者に注入されると、トロンビンが形成されるまで不活性に留まる。トロンボモジュリン：トロンビン複合体なしには、プロテインCチモージェンは非常に緩慢な速度で活性化プロテインCに転化する。

【0042】米国特許第5,476,862号は、ある一定のベンゾチオフェン類化合物を用いてトロンボモジュリン発現を高める方法を述べている。

【0043】子宮線維症は以前から存在する臨床問題であり、子宮肥大、子宮イレオミオメイト(ileomyomatosa)、ミオメトリアル(myometrial)肥大、子宮の線維症及び線維症性子宮炎を包含する種々な名称で呼ばれている。本質的に、子宮線維症は子宮の壁にフィブroid組織が不適当に沈着している状態である。

【0044】この状態は女性における月経困難及び不妊の原因である。この状態の正確な原因は明確には理解されていないが、証拠はこの原因がフィブroid組織のエストロゲンへの不適当な反応であることを示唆している。このような状態はエストロゲンを3か月間毎日投与することによってウサギに誘導されている。モルモットにおいても、エストロゲンを4か月間毎日投与することによって誘導されている。さらに、ラットでも、エストロゲンが同様な肥大を生じている。

【0045】子宮線維症の最も一般的な治療法は外科的処置であるが、これは費用がかかるのみでなく、時には例えば腹部癒着や感染症のような併発症の原因になる。一部の患者では、初期の手術は一時的な処置に過ぎず、フィブroidが再成長する。このような場合には、子宮摘出が行われ、これは効果的にフィブroidを停止させるが、患者の生殖寿命も終わらせる。また、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアンタゴニストを投与することもできるが、これらの使用は骨粗しょう症を生じる可能性があると言う事実によってまだ抑制されている。

【0046】米国第5,457,116号はある一定のベンゾチオフェン化合物を用いる治療によって子宮線維症を抑制する方法を述べている。

【0047】自己免疫疾患は細胞及び体液仲介免疫の調節異常を含み、しばしば、自己抗原に対するT細胞、B細胞及びマクロファージエフェクター機能の異常又は亢進を付随する。自己抗原に対するこれらの細胞要素の活性化が自己耐性に関連するフィードバック機構の破壊に関係すると考えられる。自己免疫疾患は広範囲な臨床エンティティ(entity)を含有し、標的器官の差異にも拘わらず、多くの類似性を有する。これらには、橋本の甲状腺炎における50:1から、全身性エリテマトーデス(SLE)における10:1まで、さらに重症筋無力症における2:1までの範囲内の雌:雄比によって、出産年齢の雌に自己免疫疾患が優勢に多いことを包含する(Ahmed等, Am. J. Path. 121:531 (1985))。さらに、これらの疾患は全て、慢性、臨床緩解の傾向、十分に理解されない理由からの“フレアアップ(flare up)”及び他の器官の関与を特徴とする。自己抗体の存在、クラスII抗原の不適当な発現、マクロファージ活性化及び標的器官へのT細胞浸潤が自己免疫疾患の本質の全てに述べられているが、この疾患の活性化を生じるトリガー機構も疾患の進行を生じる機構も十分に理解されていない。したがって、これらの疾患の治療は非常に不十分であり、ゴールドデン塩(golden salt)、メトトレキセート、抗マラリア薬、グルココルチコイド(メチルプレドニソロン)及び免疫抑制薬の使用並びに血漿しゃ血及び耐性を誘導する試みを含む。自己免疫疾患の治療は過去10年間に比べてあまり改良されていず、主としてこの疾患の症状を処置するための非ステロイド系及びステロイド系抗炎症薬の使用を付随している。宿主に対する特定の免疫応答の抑制は明らかに必要であるが、グルココルチコイドによるような全身性免疫抑制は副作用プロフィルと、免疫抑制された患者が他の感染性又は非感染性疾患に罹患しやすい大きな危険性を有する傾向とを考慮すると重大な不利益を有する。

【0048】多形核白血球(PMNL)は炎症性疾患に調節的役割を果たしている。これらの細胞は、活性化されたときに、酸素中心分子(oxygen-centered molecule)、化学走性誘因物質、及び加水分解酵素を合成し、放出する。酸素中心分子が例えば慢性炎症性疾患、慢性関節リウマチ、SLE等のような幾つかの疾患に不利な役割を果たすと言う証拠がある。自己免疫疾患(例えば、SLE)の場合には、炎症反応の開始は自己抗原がその宿主好中球又はPMNLを刺激して強力なオキシダントを分泌させることであり、これらのオキシダントが周囲細胞及び組織を損傷する。

【0049】エストロゲンは自己免疫疾患に関係すると思われるが、疾患の進行又は後退におけるその役割は複雑であり、自己免疫疾患の性質に依存する。例えば、エストロゲンは慢性関節リウマチには緩解効果を有する、全身性エリテマトーデスには悪化効果を有するように思

われる (Chander と Spector, Ann. R heum. Dis. 50:139)。Jansson (Free Rad Res Comms. 14 (3), 195~208 (1991), 本明細書に援用される) によって報告されるように、エストロゲンは過酸化水素からのオキシダントの形成を調節する、PMN L によって産生される酵素 (ミエロペルオキシダーゼ) の活性を高めた。この酵素は過酸化水素を次亜塩素酸 (強力なオキシダント) に転化させる。酵素活性の増強、したがって次亜塩素酸の存在の増加によって、慢性炎症性/自己免疫疾患の組織、細胞及び種々なマクロ分子に及ぼされる酸化ストレスが増強する確立が大きくなる。

【0050】ヨーロッパ特許第664126A1号は、ある種の3-アロイルベンゾチオフェンによる処置によってミエロペルオキシダーゼの抑制が達成されうと報告している。過剰なミエロペルオキシダーゼは全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、慢性関節リウマチ及び多発性硬化症を包含する状態に関連する。

【0051】2-フェニル-3-アロイルベンゾチオフェン誘導体はトロンピンを抑制すると報告されている；ヨーロッパ特許第0664126A1号参照。

【0052】エストロゲンはT細胞機能に抑制的役割を有し、B細胞には免疫刺激効果を有することが実証されている。それ故、エストロゲン様化合物は慢性関節リウマチ、多発性硬化症、Guillain Barre 症候群と、Hashimoto 甲状腺炎を包含する活性化T細胞関連疾患にT細胞機能の抑制によって有用であると実証される筈である (Holmadahl, J. Autoimmun. 2:651 (1989))。

【0053】T細胞に対するエストロゲンの抑制効果の他に、エストロゲンは付加的な保護的役割も有する。Marui等, (J. Clin. Invest. 92:1866 (1993)) は最近、アンチオキシダントがVCAM-1の内皮発現を抑制すると報告している。VCAM-1はVLA-4のリガンドであり、T細胞とマクロファージは血管から、血管周囲空隙及び標的器官中へのこれらの細胞のトラフィッキング(trafficking)に関連して結合する (integrin)。エストロゲンはアンチオキシダントであるので、エストロゲンと関連類似体とがVLA-4依存性トラフィッキングを阻害して、自己免疫仲介疾患に関連した免疫カスケードを防止することが予想される。

【0054】エストロゲンは全身性エリテマトーデスと糸球体腎炎 (免疫複合体に関連した疾患) を包含する他の自己免疫疾患に不利な役割を果たす。エストロゲン仲介疾患の進行の原因となる機構 (単数又は複数) は不明であるが、Fc仲介作用 (Friedman等, J. Clin. Invest. 75:162 (1985))

と、エストロゲン処置齧歯類からのマクロファージによるクラスII抗原発現とIL-1産生 (Flynn, Life Sci. 38:2455 (1986)) とを強化するエストロゲンの能力が報告されている。これらのマクロファージ仲介エフェクター機能の強化は自己分解 (self destruction) に関連する免疫カスケードに寄与すると期待される。

【0055】ある種の2-フェニル-3-アロイルベンゾチオフェンが自己免疫疾患の効果的阻害剤であることが、ヨーロッパ特許第664123A1号に報告されている。

【0056】閉経前女性は彼女らの男性伴侶よりも冠動脈疾患の危険性の低い状態にあり、エストロゲン治療が閉経後女性における心血管系疾患を防御することが判明している。HaleとKlonerはエストラジオールによる急性予備治療が雄と雌の両方のウサギの冠動脈閉塞による心筋梗塞規模を低下させることを示している

(J. Am. Coll. Cardiol. 25, 189A (1995))。

【0057】男性では、睾丸とその周囲組織の両方においてテストステロンの芳香族化によって少量のエストロゲンが産生される。一般に閉経前女性の量の1/4~1/10未満のごく少量で存在するが、エストロゲンは男性の視床下部下垂体ゴナダキス (gonadaxis) の調節、骨発生、前立腺及び代謝機能の発達に役割を果たすと考えられる。視床下部では、テストステロンからエストロゲンへの転化がゴナドトロピン放出ホルモンとその後のゴナドトロピン放出とに負のフィードバックを生じる。したがって、エストロゲンは通常は循環テストステロンを減じ、抗エストロゲンは対応して増加する。男性では加齢と共に、脂肪の低脂肪組織に対する割合が徐々に増加する。脂肪中のテストステロンの芳香族化はエストロゲン/テストステロン比を高め、総テストステロンレベルを減ずる負のフィードバックを高める。

【0058】性機能低下は高齢男性に一般に発生することが認められる。幾つかの研究が、性機能低下が加齢に関連して筋肉量と骨格量の減少の観察を生じることを示唆している。最近の研究は、アンドロゲン療法が正常発育男性 (eugonadal male) の筋肉強度を軽度ではあるが有意に改良することを示唆している。テストステロン欠乏は股関節部骨折と関連づけられており、骨量は高齢者のテストステロンレベルと相関されている。

【0059】テストステロンを受容した男性 (male) は生体有効性テストステロン濃度、ヘマトクリット、右手筋肉強度とオステオカルシン濃度の顕著な増加を示した。彼らはコレステロール (HDL-コレステロールの変化なし) レベルの低下と、BUN/クレアチニン比の低下とを示した。Morley等, JAGS 41:149~150 (1993)。

【0060】“抑制する”なる用語は、1種以上の上記

疾患状態の発生を防止するための対象(subject)の予防的処置、このような疾患状態の症状の検査による監視及び／又はこのような症状の治療を包含する、一般に受容される意味を含むと定義される。したがって、本発明の方法は医学的治療処置及び／又は必要な場合の予防処置の両方を包含する。

【0061】本発明の方法は、治療を必要とする個体に式Ⅰ化合物の有効量を投与することによって実施される。

【0062】共通に所有される米国特許出願第08/369,954号（これは本明細書に援用される）において、式Ⅰ化合物は前立腺疾患、胸部癌、骨粗しょう症、子宮内膜炎、心血管系疾患及び高コレステロール血症の治療に有効であると述べられている。

【0063】 $C_1-C_3$ クロロアルキル及び $C_1-C_3$ フルオロアルキルなる用語は、塩素原子又はフッ素原子によって必要程度に、1原子置換から完全置換まで、置換されたメチル、エチル、プロピル及びイソプロピルを包含する。 $C_5-C_7$ シクロアルキルなる用語は、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを包含する。

【0064】ハロはクロロ、プロモ、ヨード及びフルオロを意味する。アリール(Ar)は、上記で定義された $R^1$ から独立的に選択される1〜3個の置換基によって任意に置換されたフェニル及びナフチルを包含する。DTTはジチオトレイトールを意味する。DMSOはジメチルスルホキシドを意味する。EDTAはエチレンジアミン四酢酸を意味する。

【0065】エストロゲンアゴニストは、本明細書では、哺乳動物組織におけるエストロゲン受容体部位に結合して、1つ以上の組織においてエストロゲンの作用を模倣することができる化学化合物として定義される。

【0066】エストロゲンアンタゴニストは、本明細書では、哺乳動物組織におけるエストロゲン受容体部位に結合して、1つ以上の組織においてエストロゲンの作用をブロックすることができる化学化合物として定義される。

【0067】当業者は、本明細書に記載されたある一定の置換基が相互と又は化合物中のヘテロ原子と化学的に不適合性であることを認識して、本発明の化合物を選択する場合にこれらの不適合性を避けるであろう。同様に、ある一定の官能基は合成操作中に保護基を必要とする可能性があるが、これも通常に熟練した化学者は認識するであろう。

【0068】通常に熟練した化学者は、本発明のある種の化合物が特定の光学的又は幾何的配置にある原子を含

有することを認識するであろう。このような異性体の全てが本発明に包含される；シス配置にある代表的な左旋性異性体が好ましい。同様に、化学者は、本発明のある一定の化合物から製薬的に受容される種々なエステル及び塩が製造されることを認識するであろう。このようなエステル及び塩の全てが本発明に包含される。

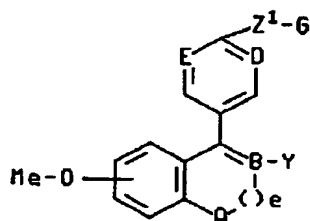
【0069】本発明の方法に適用するための状態及び疾患の治療剤(remedy)は、例えば賦形剤（例えば、スクロース、澱粉、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム又は炭酸カルシウム）、結合剤（例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース又は澱粉）、崩壊剤（例えば、澱粉、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピル澱粉、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム又はクエン酸カルシウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ライト(light)無水ケイ酸、タルク又はラウリル硫酸ナトリウム）、フレーバー剤（例えば、クエン酸、メントール、グリシン又はオレンジ粉末）、防腐剤（例えば、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン又はプロピルパラベン）、安定剤（例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム又は酢酸）、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はステアリン酸アルミニウム）、分散剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、希釈剤（例えば、水）及び基剤ワックス（例えば、カカオ脂、白色ペトロラクトム又はポリエチレングリコール）のような、慣用的有機又は無機添加剤を用いて一般的に利用される方法によって用意されることができる。医療用組成物中の有効成分量は、所望の治療効果を及ぼすレベル、例えば、経口投与及び非経口投与の両方の単位用量中で約0.1mg〜50mgであることができる。

【0070】有効成分はヒト患者に通常、0.1〜50mgの単位用量で1日に1回〜4回投与されることができるが、上記用量は患者の年齢、体重及び医学的状态と投与形式とに依存して適当に変更されることができる。好ましい用量はヒト患者において0.25〜25mgである。1日に1回投与が好ましい。

【0071】本発明の方法に用いられる化合物は以下のスキームに説明される反応によって容易に製造される。

【0072】ある一定の式Ⅰ化合物は、反応に不活性な溶媒中で貴金属触媒を用いて不飽和中間体：

【化16】



II

から水素化によって便利に製造される。圧力と温度とは決定的ではなく、水素化は20～80 psiの水素圧下、室温において数時間で通常達成される。

【0073】水素化生成物を単離し、必要な場合には精製して、反応に不活性な溶媒中で酸触媒(acidic catalyst)によって、用いる酸触媒に依存して0℃～100℃の温度でエーテル基を切断する。高温における臭素化水素、0℃～周囲温度における三臭素化ホウ素及び塩化アルミニウムもこの反応に有効であることが判明している。

【0074】式Iの生成物を単離し、標準方法によって精製する。

【0075】式IIの中間体〔式中、AはCH<sub>2</sub>、B、D及びEはCHである〕は、米国特許第3,274,213号; *J. Med. Chem.* **10**, 78 (1967); *J. Med. Chem.* **10**, 138 (1967); 及び *J. Med. Chem.* **12**, 881 (1969) に述べられており、これらの開示は本明細書に援用される。これらの中間体も以下に述べる操作によって製造されることができる。

【0076】式I化合物〔式中、e=1、A=CH<sub>2</sub>、Z¹=OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、G=シクロアルキルアミン、B=CH〕の製造をスキーム1に示す。化合物1-2〔DとEはCHである〕は、高温においてジメチルホルムアミドのような極性の非プロトン性溶媒中で塩基として炭酸カリウムを用いて、4-ブロモフェノールを対応N-クロロエチルアミンによってアルキル化することによって製造される。好ましい温度は100℃である。化合物1-2〔D又はE又は両方がNである〕は、プロモアミン(1-2)を得るために相間移動条件下でヒドロキシエチルシクロアルキルアミンを用いてジプロミド(1-1)上で行われる求核置換反応によって合成される。Synthesis, **77**, 573 (1980)。プロモアミン(1-2)は、n-ブチルリチウム又はマグネシウム金属を用いるハロゲン-金属交換後に、対応するリチウム又はマグネシウム試薬を生成し、これらの試薬は低温において好ましくは塩化セシウムの存在下で(塩化セシウムなしにも反応は進行する)6-メトキシ-1-テトラロンと反応して、酸仕上げ処理(acidic workup)後にカルビノール類(1-3)又はスチレン類(1-4)のいずれかを生じる。例えばピリジニウムブロミドペルブロミド(pyridinium bromide perbromide)のような臭素化剤によるカルビノール類(1-3)又はスチレ

ン類(1-4)の処理はプロモスチレン類(1-5)を生じる。塩化アリール亜鉛若しくは塩化ヘテロアリール亜鉛、又はアリールボロン酸(boronic acid)若しくはヘテロアリールボロン酸はプロミド(1-5)と、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)のようなパラジウム金属触媒の存在下で反応して、ジアリールスチレン類(1-6)を生成する[Pure & Applied Chem. **63**, 419 (1991)と、Bull. Chem. Soc. Jpn. **61**, 3008～3010 (1988)]。好ましい化合物を製造するために、置換された塩化フェニル亜鉛又は置換されたフェニルボロン酸がこの反応に用いられる。塩化アリール亜鉛は無水塩化亜鉛による対応リチウム試薬のクエンチ(quench)によって製造される。商業的に入手されないアリールボロン酸は、トリアルキルボレート(好ましくは、トリメチルボレート又はトリイソプロピルボレート)による対応アリールリチウム試薬のクエンチングと、その後の酸水溶液による仕上げ処理とによって製造される。Acta Chemica Scan. **47**, 221～230 (1993)。商業的に入手されないこのリチウム試薬は、n-ブチルリチウム又はt-ブチルリチウムによる対応プロミド又はハライド(halide)のハロゲン-金属交換によって製造される。或いは、このリチウム試薬は、Organic Reactions, **27**巻, 第1章に述べられているような、ヘテロ原子促進リチウム化(lithiation)によって製造される。例えば、炭素付き(on charcoal)水酸化パラジウムの存在下での1-6の接触水素化が対応ジヒドロメトキシ中間体を生成し、その後この中間体を塩化メチレン中0℃において酢酸中48%臭化水素を用いて又は80～100℃において酢酸中48%臭化水素を用いて、脱メチルして、目的構造体(1-7)を得る。これらの化合物はラセミ(racemic)であり、Chiralcel ODカラムのようなキラル固定相を含むカラムを用いる高圧液体クロマトグラフィーによってエナンチオマーに分割されることができる。或いは、1,1-ビナフチル-2,2'-ジイル水素リン酸塩のような光学的に純粋な酸によって形成されるジアステレオマー塩の再結晶によって、光学分割を行うことができる(実施例8参照)。

【0077】シス化合物(1-7)は塩基による処理時にトランス化合物に異性化されることができる(実施例2参照)。

【0078】D及び/又はEが窒素である場合に、中間

体(式 I I)と式 I 化合物とは、スキーム 1 に説明し、実施例 6 に 6-フェニル-5-[6-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)ピリジン-3-イル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オールに関して詳しく述べるように、対応ジハロピリジン類又はピリミジン類から製造されることができる。

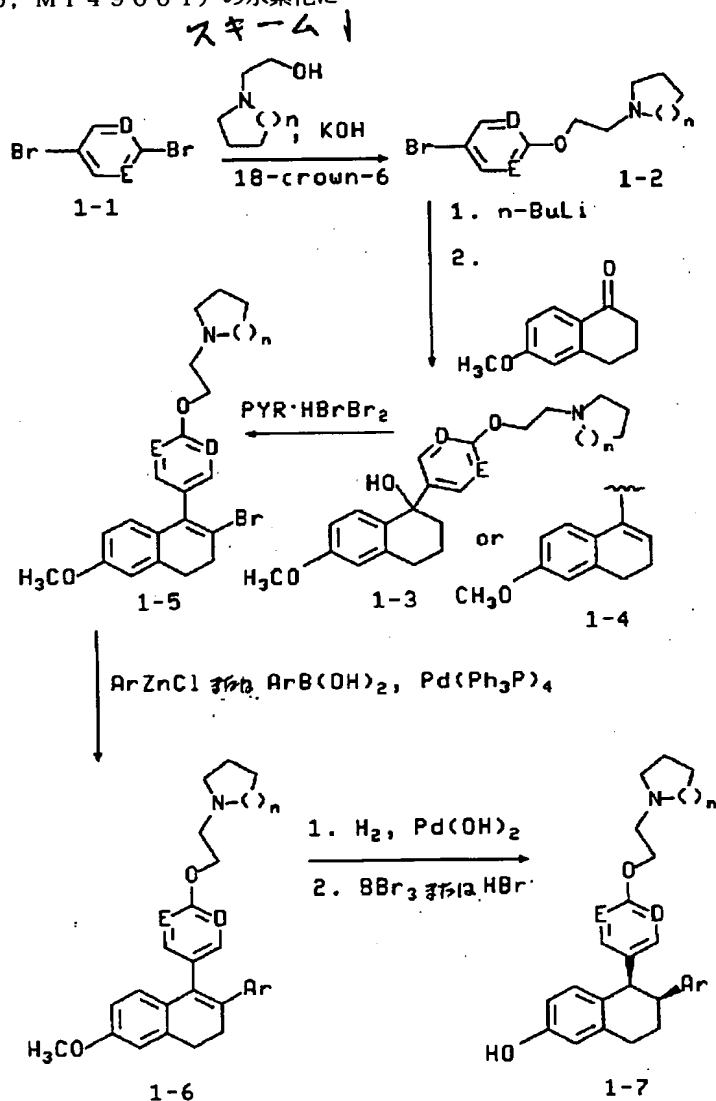
【0079】式 I 化合物 [式中、 $e=1$ 、 $A=CH_2$ 、 $Z^1=OCH_2CH_2$ 、 $G=ピロリジン$ 、 $D、E、B=CH$ 、 $Y=Ph$ ] のメチルエーテルも、第 1 工程の貴金属触媒の存在下の反応不活性溶媒中でのナホキシジン (U

よって便利に製造されることができる。圧力と温度は決定的ではない；この反応はエタノール中で室温、50 p s i において約 20 時間便利に実施される。

【0080】第 2 工程はメトキシ基の切断であり、これは室温において反応不活性な溶媒中の三臭素化ホウ素のような酸性触媒によって又は 80~100℃において酢酸中臭化水素によって、便利に達成される。次に、生成物を慣用的方法によって単離して、必要な場合には、酸塩に転化させる。

【0081】

【化 17】



式 I 化合物 [式中、B は窒素である] はスキーム 2 と 3、実施例 3~5 と 10~12 に説明する操作によって製造される。

【0082】式 I 化合物 [式中、 $B=N$ ] の合成は図 2 に説明する。アリール酸クロリド (2-1) は第 1 級ア

ミンによる処理時にアリール第 2 級アミド (2-2) を生成する、これを次にエーテル性溶媒中の水素化アルミニウムリチウムによって還元して第 2 級アミン (2-3) を得る。その後のアロイル酸クロリドによる (2-3) のアシル化が第 3 級アミド (2-4) を生じ、これ



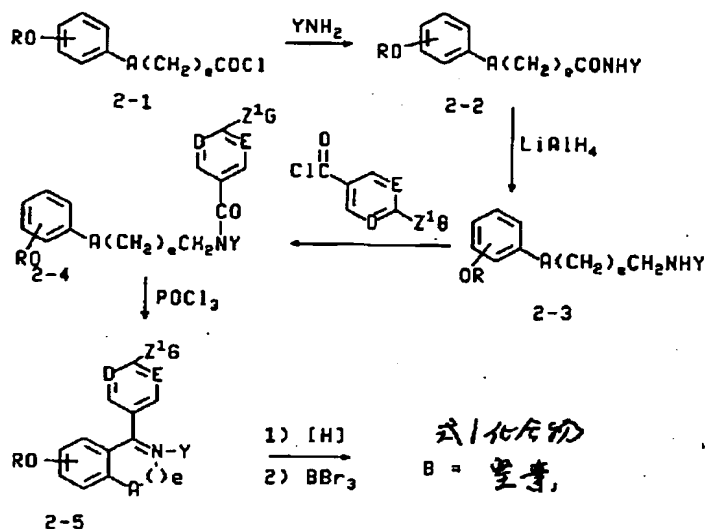
を高温オキシ塩化リン中で環化して、ジヒドロイソキノ  
リニウム塩(2-5)を得る。水素化ホウ素ナトリウム  
によるアルコキシテトラヒドロイソキノリンへの還元  
と、その後の塩化メチレン中での三臭素化ホウ素脱メチ

ルによって、目的構造体を得る。

【0083】

【化18】

### スキーム 2



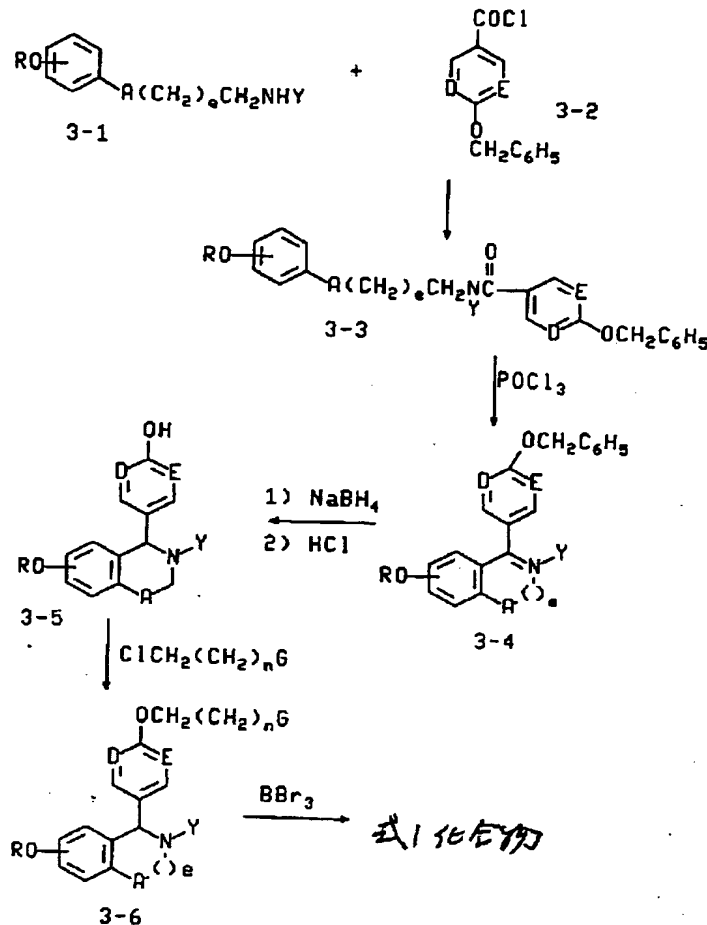
式I化合物[式中、B=N]の合成は以下のスキーム3  
にも述べる。第2級アミン(3-1)はベンジルオキシ  
アロイルクロリド(3-2)によるアシル化時に第3級  
アミド(3-3)を生じ、これは高温オキシ塩化リンに  
よる環化時にジヒドロイソキノリン塩(3-4)を生成  
する。(3-4)の水素化ホウ素ナトリウム還元とその

後の塩酸水溶液による脱ベンジルとはイソキノリン(3  
-5)を生じ、これを適当に官能化されたクロリドによ  
ってアルキル化し、三臭化ホウ素によって脱メチルし  
て、所望の目的構造体を得る。

【0084】

【化19】

## スキーム 3



本発明の方法に式 I 化合物の遊離塩基形を用いることができるが、製薬的に受容される塩形を製造して、用いることが好ましい。したがって、本発明の方法に用いられる化合物は非常に多様な無機酸及び、好ましくは有機酸によって製薬的に受容される酸付加塩及び塩基付加塩を形成し、製薬化学でしばしば用いられる生理的に受容される塩を包含する。このような塩も本発明の一部である。このような塩の形成に用いられる典型的な無機酸は塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、次リン酸等を包含する。例えば脂肪族モノカルボン酸、ジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、ヒドロキシアルカン二酸、芳香族酸、脂肪族スルホン酸及び芳香族スルホン酸から誘導される塩を用いることができる。このような製薬的に受容される塩はしたがって酢酸塩、フェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、*o*-アセトキシ安息香酸塩、ナフタレン-2-安息香酸塩、プロミド、イソ酪酸塩、フェニル酪酸塩、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸塩、ブチン-1, 4-二酸塩(butyne-1,

4-dioate)、ヘキシン-1, 4-二酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、クロリド、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘプタン酸塩、馬尿酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシレート(mesylate)、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、硝酸塩、砒酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、ピロ硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-プロモフェニルスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシアタンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、酒石酸塩等を包含する。好ましい塩はクエン酸塩である。

【0085】製薬的に受容される酸付加塩は典型的に、式 I 化合物を等モル量又は過剰量の酸と反応させること

によって形成される。反応物は一般に例えばジエチルエーテル又はベンゼンのような相互の溶媒中で混合する。塩は通常、約1時間から10日間までの範囲内で溶液から沈殿し、濾過によって分離されるか、又は慣用的手段によって溶媒を除去することができる。

【0086】式I化合物の製薬的に受容される塩は一般に、それらが誘導された元の化合物に比べて、大きい溶解特性を有するので、液体又はエマルジョンとして製剤にししばしばされやすい。

【0087】式I化合物の遊離塩基形又は塩形は、ひと度製造されたならば、本明細書に述べる方法で治療を必要とする個体に投与されることができる。下記の非限定的試験例は本発明の方法を説明する。

【0088】本発明の方法では、式I化合物を連続的に又は1日につき1〜4回投与する。

【0089】本明細書で用いるかぎり、“有効量”なる用語は、本明細書で述べる病的状態の症状を抑制することができる、本発明の方法の化合物量を意味する。本発明に従って投与される化合物の特定の用量は当然、例えば投与される化合物、投与ルート、患者の現在の状態、治療されるべき病的状態の重症度を包含する、症例の周囲の特定の状況によって決定される。典型的な1日量は本発明の化合物の約0.25〜約100mg/日の無毒性投与量レベルを含有する。好ましい1日量は約10mg〜約40mg/日である。

【0090】本発明の化合物は経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内及び鼻腔内を包含する種々なルートによって投与されることができる。これらの化合物は投与される前に配合されることが好ましく、その選択は主治医によって決定される。典型的に、式I化合物又はその製薬的に受容される塩は製薬的に受容されるキャリアー、希釈剤又は賦形剤と混合されて、薬剤製剤を形成する。

【0091】このような製剤中の総有効成分は製剤の0.1〜99.9重量%を占める。“製薬的に受容される(pharmaceutically acceptable)”とは、キャリアー、希釈剤、賦形剤及び／又は塩が製剤の他の成分と適合しなければならず、製剤の受容者(recipient)に有害であってはならないことを意味する。

#### 成分

成分	量 (mg/カプセル)
有効成分	0.25〜100
澱粉, NF	0〜650
澱粉流動性粉末	0〜50
シリコーン流体350センチストークス	0〜15

【0098】錠剤製剤を以下の成分を用いて製造する：

#### 製剤2：錠剤

成分	量 (mg/錠)
有効成分	0.25〜100
微結晶セルロース	200〜650
二酸化ケイ素、ヒュームD	10〜650

【0092】式I化合物を含有する薬剤製剤は周知のかつ容易に入手可能な成分を用いて、技術上知られた方法を用いて製造することができる。例えば、式I化合物に一般的な賦形剤、希釈剤又はキャリアーを配合して、式I化合物を錠剤、カプセル、懸濁剤、粉末等に形成することができる。このような製剤に適切である賦形剤、希釈剤及びキャリアーの例は、例えば澱粉、糖、マンニトール及びケイ酸誘導体(silicic derivative)のような、フィラーと増量剤；例えばカルボキシメチルセルロースと他のセルロース誘導体、アルギネート、ゼラチン及びポリビニルピロリドンのような結合剤；例えばグリセロールのような保湿剤；例えば炭酸カルシウムと炭酸水素ナトリウムのような崩壊剤；例えばパラフィンのような、溶解遅延剤；例えば第4級アンモニウム化合物のような、吸収促進剤；例えばセチルアルコール、グリセロールモノステアレートのような、界面活性剤；例えばカオリンとベントナイトのような、吸着性キャリアー；並びに例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム及び固体ポリエチレングリコールのような滑沢剤を包含する。

【0093】該化合物は便利な経口投与のためにエリキシル剤又は溶液として又は、例えば筋肉内、皮下若しくは静脈内ルートによる非経口投与のために、適当な溶液として配合されることができる。

【0094】さらに、該化合物は持続放出投与形等としての製剤に良好に適する。これらの製剤は有効成分を特定の生理的位置においてのみ又は好ましくはこのような位置において、なるべく一定期間にわたって放出するように、構成されることができる。被膜、エンベロープ及び保護マトリックスを例えばポリマー物質又はワックスから製造することができる。

【0095】式I化合物は一般に便利な製剤として投与される。下記製剤例は例示に過ぎず、本発明の範囲を限定するように意図されるものではない。

【0096】以下の製剤において、“有効成分”とは式I化合物又はその塩を意味する。

#### 【0097】製剤1：ゼラチンカプセル剤

下記組成を用いて、硬質ゼラチンカプセル剤を製造する：

## ステアリン酸

5~15

【0099】成分をブレンドし、圧縮成形して、錠剤を製造する。或いは、0.25~400mgの有効成分を

各々含有する錠剤を次のように製造する：

## 製剤3：錠剤

成分	量 (mg/錠)
有効成分	0.25~100
澱粉	45
微結晶セルロース	35
ポリビニルピロリドン (水中10%溶液として)	4
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	4.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5
タルク	1

【0100】有効成分、澱粉及びセルロースをNo. 45メッシュ米国シープに通し、完全に混合する。得られる粉末をポリビニルピロリドンの溶液と混合し、次にこれをNo. 14メッシュ米国シープに通す。このように製造された顆粒を50℃~60℃において乾燥させ、No. 18メッシュ米国シープに通す。次に、この顆粒

に、予めNo. 60メッシュ米国シープに通した、ナトリウムカルボキシメチル澱粉、ステアリン酸マグネシウム及びタルクを加えて、混合後に、錠剤機で圧縮成形して、錠剤を製造する。

【0101】5ml量につき0.25~100mgの薬物を各々含有する懸濁液を次のように製造する：

## 製剤4：懸濁液

成分	量 (mg/5ml)
有効成分	0.25~100mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1.25mg
安息香酸溶液	0.10ml
フレーバー	任意量
着色剤	任意量
精製水	全量を5mlにするまで

【0102】薬物をNo. 45メッシュ米国シープに通し、ナトリウムカルボキシメチルセルロースとシロップとを混合して、滑らかなペーストを形成する。安息香酸溶液、フレーバー及び着色剤を若干の上記水に溶解して

から、攪拌しながら加える。次に、必要量に達するために充分な水を加える。次に、下記成分を含有するエアロゾル溶液を調製する。

## 【0103】

## 製剤5：エアロゾール

成分	量 (重量%)
有効成分	0.25
エタノール	25.75
Propellant 22 (クロロジフルオロメタン)	70.00

【0104】有効成分をエタノールと混合し、この混合物をPropellant 22の一部に加え、30℃に冷却し、充填デバイスに移す。必要量をステンレス鋼

容器に供給し、残りの噴射剤で希釈する。次に、弁ユニットを容器に装着する。次に座薬を次のように製造する：

## 製剤6：座薬

成分	量 (mg/座薬)
有効成分	250
飽和脂肪酸グリセリド	2,000

【0105】有効成分をNo. 60メッシュ米国シープに通してから、必要な最低熱を用いて予め溶融した飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁させる。この混合物を公称2

g容量の座薬型に注入し、冷却させる。

【0106】静脈内製剤を次のように製造する：

## 製剤7：静脈内溶液

成分	量
有効成分	20mg

## 等張性生理食塩溶液

【0107】上記成分の溶液を患者に約1ml/分の速度で静脈内投与する。

## 【0108】アルツハイマー病抑制に関する分析

AD治療に有効な化合物の分析はヨーロッパ特許第0659418A1号に記載される。

【0109】アミリンはBachem社（カリフォルニア州、トレランス）、Peninsula Laboratories社（カリフォルニア州、ベルモント）、Sigma Chemicals（ミズーリ州、セントルイス）から購入可能である。アミロイドβ（1-40）と逆β-アミロイドペプチド（40-1）はBachem社から購入可能である。β<sub>2</sub>-ミクログロブリンはSigma Chemicals（ミズーリ州、セントルイス）から購入可能である。

【0110】ペプチドのストック溶液（1mM）をピロゲンを含まない無菌水中で新たに調製し、所定培地中で指定濃度に希釈する。ラット海馬培養物（10～14日間、インビトロ）をペプチド又はピヒクルで4日間処理する。ラット皮質培養物の生活能力(viability)を位相差顕微鏡で目視評価し、培地中に放出される乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）の測定によって定量する。

## 【0111】分析1

一次ラットか海馬ニューロンを標準細胞培養方法によってインビトロで培養する。アミロイドβ（Aβ）ペプチドを培養細胞に通常の毒性濃度（25～50μM）で加える。処理の4日間後に、培地中に放出される乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）の測定によって生活能力を評価する。乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）は96孔フォーマットでの標準340nmカINETIック(kinetic)LDH分析（Sigma Catalog No. #228-20）を用いて20μlアリコートのコンディションド一定DMEM中で測定する。分析はデータ分析のためのDelta Soft IIソフトウェア（v. 3.30B, BioMetallics社）を用いて、PC駆動EL340 Microplate BioKineticsプレートリーダー（Bio-Tek Instruments）中で37℃において実施する。通常レベルと上昇レベルの血清LDHを含有する質対照標準（例えば、Sigma Enzyme Controls 2Nと2E）を各分析に用いる。結果は、1単位が分析条件下でニコチンアミドアデニンジヌクレオチド1μM/分の形成を触媒する酵素量として定義されるLDH/L単位として表現する。保護試験のために、式I化合物をアミロイドβ処理の前及び/又は同時に培地に加える。

【0112】式I化合物の活性は培地中に放出されるLDH（神経毒性インジケータ）の、対照と比べた減少として説明される。

## 【0113】分析2

## 1,000ml

5～50匹ラットを4血管閉塞に15分間さらして全体的虚血を誘導する。15分間閉塞の前、同時及び/又は15分間閉塞後数時間までに本発明の化合物を実験動物と対照動物とに投与する。虚血発作後の3日目に動物を殺し、海馬と線状体におけるニューロン損傷を標準組織学的方法によって目視評価する。

【0114】式I化合物の活性はニューロン損傷の減少によって実証される。

## 【0115】分析3

5～50人の女性を臨床試験のために選択する。これらの女性は閉経後である、即ち、この試験開始前の6～12か月間月経が停止し、早期アルツハイマー病（AD）と診断されており、試験期間中にAD症候群を悪化させると期待される、但し、他の点では全体的に良好な健康状態である。この試験はプラセボ対照群を含む、即ち、女性は2群に分けられ、その中の1群は本発明の活性剤を受容し、他の群はプラセボを受容する。記憶、認識、推論及びADに関連する他の症状に関して、患者の基準を定める。試験群の女性は10～100mg/日の活性化合物を経口ルートによって受容する。彼女らはこの療法を6～36か月間続ける。両群の基準を定めた症状に関して正確に記録し、試験の終了時にこれらの結果を比較する。結果は各群のメンバー間で両方を比較し、各患者の結果も試験の開始前に各患者が報告した症状と比較する。試験薬物の活性はADに関連する典型的な認識力低下及び/又は行動分裂状態の軽減によって実証される。

【0116】式I化合物の有用性は上記分析の少なくとも1つにおける活性によって実証される。

## 【0117】PMS/LLPDDに関する試験方法

3～50人の女性を臨床試験のために選択する。これらの女性は規則的な月経を有し、良好な健康状態であるが、上記PMS/LLPDD症状の1つ以上を有する。これらの症状は多少、個体特異質かつ主観的な性質であるので、この試験はプラセボ対照群を含む、即ち、女性は2群に分けられ、その中の1群は本発明の活性剤を受容し、他の群はプラセボを受容する。試験群の女性は10～100mg/日の薬物を経口ルートによって受容する。彼女らはこの療法を1～3か月間続ける。両群の症状の数と重症度に関して正確に記録し、試験の終了時にこれらの結果を比較する。結果は各群のメンバー間で両方を比較し、各患者の結果も試験の開始前に各患者が報告した症状と比較する。米国特許第5,389,670号を参照のこと。

【0118】PMS/LLPDDの症状の抑制に関する式I化合物の有用性は、上記試験に式I化合物を用いた場合に症状の1つ以上に式I化合物が及ぼす肯定的結果によって説明される。

## 【0119】閉経前後症候群の抑制に関する試験方法

**試験 1**

3～20人の45～50歳の女性の群を試験群として選択する。これらの女性は差し迫った閉経の続発症の少なくとも1つを有する。本発明の化合物を10～100mg/日の量で投与し、続発症を厳密にモニターする。式I化合物の投与を3週間続ける。

**【0120】試験 2**

試験1と同じ試験を実施するが、投与期間は3か月間である。

**【0121】試験 3**

この試験は試験1と同様に実施するが、投与期間は6か月間である。

【0122】上記分析のいずれかにおける、患者の続発症の1つ以上の完全な停止又はその重症度若しくはその発生の軽減、又は閉経状態へのより迅速な進行として定義される活性は、本発明の化合物が閉経前後症候群の治療に有用であることを実証する。

**【0123】トロンボモジュリン発現の増強の分析**

以下の試験は、本明細書に援用される、ヨーロッパ特許第0659427号と米国特許第5,476,862号に記載される。

**【0124】分析 1**

血液の凝固防止の強化における式I化合物の作用と、内膜平滑筋細胞と、その役割とをさらに理解するために、これらの細胞種の表面に対するトロンボモジュリン(TM)活性の変化を研究することが必要である。式I化合物はこれらの細胞の表面に対するTM活性を調節する傾向がある仲介体(mediator)の効果を逆転/修正するためにも使用可能である。

【0125】約40,000～80,000個の早期継代内皮細胞(動脈、静脈若しくは微細血管)又は内膜平滑筋細胞を24孔細胞培養プレートに接種し、合体するように成長させる(grow to confluency)。その後、細胞単層をHank緩衝化生理的食塩溶液(HBSS)又は無血清培地(SFM)によって2～3回洗浄する。24時間の期間にわたって、種々な濃度(マイクロモルからピコモル未満までの範囲)の式I化合物を細胞に3通りに加える。陰性対照孔に残留する細胞を無血清培地上に全ての孔で等しいビヒクル量と共に維持する。

【0126】二段階アミド分解分析(two-phase amidolytic assay)を用いることによって、細胞表面TM活性を測定する既存方法を実施する。分析の第1段階では、細胞をHBSS又はSFMですすぎ洗った後に、ヒトプロテインC(最終濃度11.2μg/ml)とヒトα-トロンビン(最終濃度0.1NIHU/ml)とを含む0.4mlのSFMを単層に加えて、37℃及び5%CO<sub>2</sub>においてインキュベートする。15、30及び45分間時点において、100μlの培地を各孔から取り出し、さらなるトロンビン活性を停止させるために、マイクロタイター孔中の50μlの過剰なヒルジン

(20アンチトロンビンU/ml)に37℃において5分間加える。細胞の不存在下で、SFM+プロテインC及びα-トロンビンを上述したように陰性対照として用いて、同様に処理する。

【0127】分析の第2段階では、50μlの3mM 2366、プロテインCのクロモゲンニック基質(chromogenic substrate)をコンディショント培地/ヒルジン混合物に加え、OD<sub>405</sub>を自動化プレートリーダーによって測定して、TM活性の動力学(kinetics)を4分間にわたってモニターする。この動力学分析の終了時に、全タンパク質の測定をBCA法を用いて実施する。最終TM活性を増加%として表現する。

**【0128】分析 2**

米国特許第5,009,889号(本明細書に援用される)に述べられている大腸菌(E.coli)誘導敗血症のヒビモデルを用いて、抗血栓薬(antithrombotics)としての式I化合物の効果と、炎症誘導内皮機能障害を修復する式I化合物の能力とを説明する。

【0129】本発明の化合物の有用性は、上記分析のいずれかによって表示される、トロンボモジュリン発現、血栓障害又はプロテインC活性化速度の特徴に対する肯定的影響によって実証される。

**【0130】子宮線維症の抑制に関する試験****試験 1**

子宮線維症を有する3～20人の女性に本発明の化合物を投与する。化合物の投与量は0.1～100mg/日であり、投与期間は3か月間である。

【0131】これらの女性を投与期間中と、化合物投与停止後3か月間まで子宮線維症に対する効果に関して観察する。

**【0132】試験 2**

試験1と同じ方法を実施するが、投与期間は6か月間である。

**【0133】試験 3**

試験1と同じ方法を用いるが、投与期間は1年間である。

**【0134】試験 4**

A. モルモットにおける類線維腫の誘導  
長期間エストロゲン刺激を用いて、性的に成熟した雌モルモットに平滑筋腫(leiomyomata)を誘導する。動物にエストラジオールを3～5回/週注射によって2～4か月間又は腫瘍が発現するまで投与する。本発明の化合物又はビヒクルから成る処理を3～16週間毎日施し、次に動物を殺して、子宮を回収し、腫瘍の後退(regression)に関して分析する。

**【0135】B. ノードマウスへのヒト子宮フィブroid組織の移植**

ヒト平滑筋腫からの組織を性的に成熟した卵巣除去済み雌ノードマウスの腹腔内及び/又は子宮筋層中に移植する。外因性エストロゲンを供給して、体外移植した組織

の成長を誘導する。場合によっては、回収した腫瘍細胞を移植前にインビトロで培養する。本発明の化合物又はビヒクルから成る処理を胃洗浄(gastric lavage)によって3~16週間毎日施し、インプラントを取り出し、成長又は後退に関して測定する。殺すときに、子宮を回収して、器官の状態を評価する。

#### 【0136】試験5

A. ヒト子宮フィブroid腫瘍からの組織を回収し、一次ノントランスフォームド(nontransformed)培養物としてインビトロに維持する。外科(surgical)試験片を無菌メッシュ若しくはシーブに押し通して、或いは周囲組織から剥離して(teased apart)、単細胞懸濁液を製造する。10%血清と抗生物質を含む培地中に、細胞を維持する。エストロゲンの存在下又は不存在下の成長速度を測定する。細胞を補体成分C3を産生するそれらの能力と、成長因子及び成長ホルモンに対するそれらの反応とに関して分析する。インビトロ培養物をプロゲステロン、GnRH、本発明の化合物及びビヒクルによる処理後の増殖反応に関して評価する。ステロイドホルモン受容体レベルを毎週評価して、重要な細胞特徴がインビトロで維持されるか否かを判定する。5~25人の患者からの組織を用いる。

【0137】上記試験の少なくとも1つにおける活性は、本発明の化合物が子宮線維症の治療に有効であることを実証する。

#### 【0138】ミエロペルオキシダーゼの抑制を実証する分析

##### 分析1

式I化合物のミエロペルオキシダーゼ活性抑制特性を調べるために、Janssen (上記文献)に記載された分析1と分析2を用いる。

【0139】この分析では、ヒトPMN白血球をエストリオールで刺激して、添加過酸化水素の存在下でミエロペルオキシダーゼ活性を高める。次亜塩素酸によるルミノールの転化を化学発光によって測定する。細胞(10<sup>6</sup>)、作用剤若しくは式I化合物(1 μM)、過酸化水素(0.1 mM)及びルミノール(0.2 mM)から成る反応混合物を37℃においてインキュベートする。

【0140】エストロゲンとその類似体とはミエロペルオキシダーゼ活性を刺激する。式I化合物はエストリオール刺激化学発光に拮抗する。

##### 【0141】分析2

精製したヒトミエロペルオキシダーゼを作用剤(エストロゲン又は式I化合物)と共に、ルミノールの存在下で37℃においてインキュベートする。基質、過酸化水素を加え、化学発光を測定する。反応混合物はヒトMPE(250 ng)、作用剤若しくは式I化合物(10 μM、滴定)、過酸化水素(1 mM)及びルミノール(0.2 mM)を含む。

【0142】エストロゲンとその類似体はMPE活性に

対して殆ど又は全く効果を有さないが、式I化合物は精製MPEの活性を低下させる。

#### 【0143】分析3

5~50人の女性を臨床試験のために選択する。これらの女性はSLE又は慢性関節リウマチに罹患する。これらの症状は個体特異質かつ主観的な性質であるので、この試験はプラセボ対照群を含む、即ち、女性は2群に分けられ、その中の1群は活性剤として式I化合物を受容し、他の群はプラセボを受容する。試験群の女性は50~100 mg/日の薬物を経口ルートによって受容する。彼女らはこの療法を3~12か月間続ける。両群の症状の数と重症度に関して正確に記録し、試験の終了時にこれらの結果を比較する。結果は各群のメンバー間で両方を比較し、各患者の結果も試験の開始前に各患者が報告した症状と比較する。

【0144】式I化合物の有用性は、上記分析の少なくとも1つにおいて式I化合物が示す肯定的影響によって説明される。

#### 【0145】トロンビンの抑制を実証する分析

方法. t-PAによるヒト血漿クロットの溶解に関する効果

0.0229 μCi 125ヨウ素標識フィブリノーゲンを含む100 μlのヒト血漿に50 μlのトロンビン(73 NIH単位/ml)を加えることによって、微細試験管中にヒト血漿クロットを形成する。このクロットを50 μlのウロキナーゼ又はストレプトキナーゼ(50、100又は1000単位/ml)で覆い、室温において20時間インキュベートすることによって、クロット溶解を試験する。インキュベーション後に、試験管をBeckman Microfuge中で遠心分離する。ガンマカウンティング(gamma counting)のために25 μlのスーパーネート(supernate)を1.0 ml量の0.03 M Tris/0.15 M NaCl緩衝液に加える。トロンビンを省略することによって(代わりに緩衝液を補充)、カウンティング対照100%溶解を得る。オーバーレイ(overlay)溶液に5 μg/mlと10 μg/mlの濃度で化合物を加えることによって、トロンビン抑制剤を可能なフィブリン溶解の妨害に関して評価する。データ点から、特定濃度のフィブリン溶解剤に対して50%溶解を表す値にまで線状補外することによって、IC<sub>50</sub>の概略値を推定する。

#### 【0146】凝固防止活性

##### 材料

イヌ血漿とラット血漿とは、有意識雑種ハウンド(Hazeltone-LRE, 米国, ミシガン州, kalamazoo)から又は麻酔した雄Sprague-Dawleyラット(Harlan Sprague-Dawley社, 米国, インディアナ州, インディアナポリス)から静脈穿刺によって3.8%クエン酸塩中へ得る。先行技術の方法と仕様に従って、インデート(in-date)A

CDヒト血液からフラクシオン1-2としてフィブリノーゲンを用意する。Smith, Biochem. J. 185, 1~11 (1980) と, Smith等, Biochemistry, 11, 2958~2967 (1972)。ヒトフィブリノーゲンは98%純粋/無プラスミンとして、American Diagnostica (コネチカット州, グリーンビッチ) から購入もする。凝固試薬ACTIN (トロンボプラスチン) とヒト血漿とはBaxter Healthcare社, Dade支社 (フロリダ州, マイアミ) から入手する。Parke-Davis (ミシガン州, Ann Detroit) からのウシトロンビンを血漿中の凝固分析のために用いる。

#### 【0147】方法

##### 凝固防止測定

凝固分析方法は既述された通りである。Smith等, Thrombosis Research, 50, 163~174 (1988)。CoAScreener凝固機器 (American LABOR社) を全ての凝固分析測定に用いる。プロトロンビン時間 (PT) は0.05mlの試験血漿に0.05mlの生理的食塩水と0.05mlのトロンボプラスチン-C試薬とを加えることによって測定する。活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は、0.05mlの試験血漿を0.05mlのActin試薬と共に120秒間インキュベートし、次に0.05mlのCaCl<sub>2</sub> (0.02M) を加えることによって測定する。トロンビン時間 (TT) は0.05mlの試験血漿に0.05mlの生理的食塩水と0.05mlのトロンビン (10NIH単位/ml) とを加えることによって測定する。式I化合物をヒト又は動物の血漿に広範囲な濃度にわたって加えてAPTT、PT、及びTT分析に及ぼす延長効果を測定する。線状補外を実施して、各分析の凝固時間を倍にするために必要な濃度を算出する。

#### 【0148】動物

雄Sprague-Dawleyラット (350~425g, Harlan Sprague-Dawley社, 米国, インディアナ州, インデアナポリス) をキシラジン (20mg/kg, sc) とケタミン (120mg/kg, sc) とによって麻酔し、熱水ブランケット (37℃) 上に維持する。頸静脈 (単数又は複数) にカニューレを挿入して、注入を可能にする。

#### 【0149】動静脈シャントモデル

左頸静脈と右頸動脈とに20cm長さのポリエチレンPE60チューブを挿入する。腔中に綿糸 (5cm) を含むより大きいチューブ (PE190) の6cm中央部分を長い区分の間に摩擦嵌めして、動静脈シャント回路を完成する。血液をこのシャントに通して15分間循環させてから、糸を細心に取り出し、秤量する。湿った糸の重量を糸と血栓の総重量から控除する (J. R. Smi

th, Br. J. Pharmacol. 77, 29, 1992を参照のこと)。

#### 【0150】動脈損傷のFeCl<sub>3</sub>モデル

正中線腹側頸部切開によって頸動脈を単離させる。各動脈の下に熱電対を入れ、血管の温度をストリップチャートレコーダーに連続的に記録する。縦方向に切断した、チューブのカフス (cuff) (0.0581Dx0.077ODx4mm, Baxter Med. Grade Silicone) を熱電対の直接上方の各頸動脈の周囲に巻く。FeCl<sub>3</sub>6水和物を水に溶解し、濃度 (20%) をFeCl<sub>3</sub>のみの実際の重量として表現する。動脈を損傷させて、血栓を誘導するために、2.85μlをピペットでカフス中に入れて、熱電対プローブの上方で動脈を浸す。温度の急激な低下によって動脈閉塞が実証される。閉塞までの時間を報告する (分)、これはFeCl<sub>3</sub>の投与から血管温度の急激な低下までの経過時間を表す (K. D. Kurz, Thromb. Res. 60:269, 1990)。

#### 自然血栓溶解モデル

インビトロデータは、ペプチドトロンビン阻害剤がトロンビンと、他のセリンプロテアーゼ、例えばプラスミン及び組織プラスミノーゲン活性剤とを抑制することを示唆している。化合物がインビボでフィブリン溶解を抑制するか否かを評価するために、自然血栓溶解速度は、標識した全血クロットを肺動脈循環 (pulmonary circulation) に入れることによって測定する。ラット血液 (1ml) をウシトロンビン (4 IU, Parks Davis) 及び<sup>125</sup>Iヒトフィブリノーゲン (5μCi, ICN) と迅速に混合し、直ちに弾性チューブ中に入れ、37℃において1時間インキュベートする。熟成した血栓をチューブから放出し、1cmセグメントに切断し、通常の生理的食塩水で3回洗浄し、各セグメントをガンマカウンター中で測定する。既知のカウントを有するセグメントをカテーテル中に吸引し、このカテーテルを次に頸静脈中に注入する。カテーテル先端を右心房近くまで進め、クロットを肺動脈循環中に浮遊するように放出する。注入後1時間に、心臓と肺を回収し、別々に計数する。血栓溶解は次式で%で表される：

$$\% \text{血栓溶解} = (\text{注入cpm} - \text{肺cpm}) / \text{注入cpm} \times 100$$

注入クロットのフィブリン溶解は時間依存的に生ずる (J. P. Clozel, Cardiovas. Pharmacol. 12:520, 1988を参照のこと)。

#### 【0151】凝固パラメータ

血漿トロンビン時間 (TT) と活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) とをフィブ्रोメーターによって測定する。血液を頸静脈カテーテルからサンプリングして、クエン酸ナトリウム (3.8%, 1部:9部血液) を含有するシリンジ中に回収する。TTを測定するため



には、ラット血漿(0.1ml)を生理的食塩水(0.1ml)及びウシトロンビン(0.1ml, Tris緩衝液中30 U/ml; Parke Davis)と共に37℃において混合する。APTTに関しては、血漿(0.1ml)とAPTT溶液(0.2ml, Organon Teknika)とを5分間インキュベートし(37℃)、CaCl<sub>2</sub>(0.025M)を加えて、凝固を開始させる。分析は2通りに行い、平均する。

#### 【0152】生物利用性の指数

生物活性(bioactivity)の尺度、血漿トロンビン時間(TT)は、TTの増加分が親化合物(parent)のみによるトロンビン抑制に起因すると言う推定に基づいて、親化合物の分析に代わるものとして役立つ。TTに対するトロンビン阻害剤の効果の時間経過を麻酔したラットへのi.v. ボラス投与後及び絶食させた有意識ラットの処理後に測定する。血液量の制限と、処理時間から反応が処理前の値に戻る時間までの時間経過を測定するために必要な時点数の制限とのために、ラットの2集団を用いる。各サンプル集団は交互の連続的時点を表す。この時間経過にわたる平均TTを用いて、曲線下面積(AUC)を算出する。下記式によって生物活性指数を算出して、相対的活性%として表現する。血漿TT時間経過の曲線下面積(AUC)を算出する、これは用量に関して調節される。生物利用性指数は“相対的活性%”として表され、次式で算出される：

$$\% \text{相対的活性} = (\text{AUC}_{\text{po}} / \text{AUC}_{\text{iv}}) \times (\text{用量}_{\text{iv}} / \text{用量}_{\text{po}}) \times 100$$

#### 化合物

化合物溶液は標準生理的食塩水中で毎日新たに調製して、ボラスとして注射するか又は15分前から開始して実験的動揺(experimental perturbation)を通して続けて注入する。ボラス注射量はi.v. では1ml/kgであり、p.o. では5ml/kgであり、注入量は3ml/時である。

#### 【0153】統計

結果は平均値±SEMとして表す。一方向変動分析(one-way analysis of variance)を用いて、統計的有意差を検出し、次にDunnett検定を用いてどの平均値が異なるかを判定する。等しい平均値のゼロ仮説(null hypothesis)の拒絶の有意性レベルはP<0.05である。

#### 【0154】動物

雄イヌ(Beagles, 18か月～2歳, 12～13kg, Marshall Farms, North Rose, ニューヨーク, 14516)を一晩絶食させ、投与の240分間後に、Purina certified Prescription Diet(Purina Mills, ミズーリ州, セントルイス)を与える。水は任意に採らせる。室温は66～74°Fに維持する、相対湿度45～50%、照明0600～1800

時間。

#### 【0155】薬物動態モデル

試験化合物は投与直前に、無菌0.9%生理的食塩水中に5mg/mlまで製剤を溶解することによって調合する。イヌには経口胃管栄養によって試験化合物の単回量2mg/kgを与える。血液サンプル(4.5ml)を頭静脈から投与後0.25、0.5、0.75、1、2、3、4及び6時間に採取する。サンプルはクエン酸塩添加(citrated) Vacutainer管に回収し、遠心分離によって血漿に戻すまで氷上に維持する。

【0156】血漿サンプルをジニトロフェニルヒドラジンによって誘導体化して、HPLC(Zorbax SB-C8カラム)によって分析し、メタノール/リン酸によってpH7に調節した500mM酢酸ナトリウム(60:40V/V)によって溶出する。試験化合物の血漿濃度を記録し、これを用いて、薬物動態パラメータ：排泄速度定数(Ke)；全体的クリアランス(Clt)；分布量(V<sub>d</sub>)；最大血漿試験化合物濃度の時間(T<sub>max</sub>)；最大濃度又はT<sub>max</sub>の化合物(C<sub>max</sub>)；血漿半減期(t<sub>0.5</sub>)；曲線下面積(AUC)；吸収される試験化合物のフラクション(F)を算出する。

#### 【0157】冠動脈血栓のイヌモデル

イヌの外科による準備と機器化はJackson等のCirculation, 82, 930～940(1990)に述べられている。雑種ハウンド(年齢6～7か月；雌又は雄；Hazelton-LRE, 米国, ミシガン州, kalamazoo)をナトリウムペンタバルビツール(30mg/kg, 静脈内, i.v.)によって麻酔し、挿管し、室内空気で換気させる。血液pO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>及びpHが正常範囲であるように一回呼吸量(tidal volume)と呼吸速度を調節する。皮下ニードル電極を挿入して、リードII ECGを記録する。

【0158】左頸静脈と総頸動脈とを左中外側頸部切開によって単離させる。動脈血圧(ABP)を頸動脈に挿入した予備検定済みMillar変換器(モデルMPC-500, Millar Instruments, 米国, テキサス州, ヒューストン)によって連続的に測定する。頸静脈には実験中の血液サンプリングのためにカニユーレを挿入する。さらに、両後足の大腿静脈に試験化合物投与のためにカニユーレを挿入する。

【0159】左開胸を第5肋骨間スペースにおいて行って、心臓を心臓周囲クレードル(pericardial cradle)中に吊るす。左回旋冠動脈(LCX)の1～2cmセグメントを第1メジャーダイアゴナルベントリキュラーブランチ(major diagonal ventricular branch)に近位で単離する。26ゲージニードル先端ワイヤアノード電極(テフロン被覆；30ゲージ銀メッキ銅ワイヤ)3～4mm長さをLCX中に挿入し、動脈の内膜と接触させる(実験の終了時に確認)。カソードを皮下(sc)部位に挿入して、刺激回路を完成させる。調節可能なプラス

チックオクルーダー(occluder)をLCXの周囲の電極部分上に配置する。予め検定した電磁式フロープローブ(Calrolina Medical Electronics, 米国, ノースカロライナ州, キング)を冠動脈血液流動(CBF)測定のためにアノードの近位でLCXの周囲に配置する。オクルーダーを調節して、LCXの10秒間機械的閉塞後に観察される充血性血液流動反応の40~50%抑制が生ずるようにする。血液動力学とECG測定値の全てを記録し、データ捕捉系(モデルM3000, Modular Instruments, 米国, ペンシルバニア州, マルペン)によって分析する。

#### 【0160】血栓形成と化合物投与の方法

アノードに100 $\mu$ A直流(DC)を供給すると、LCXの内膜の電気分解的損傷が生じる。この電流を60分間維持し、次に血管が閉塞したか否かに拘わらず中断する。LCXが完全に閉塞される(ゼロCBF及びS-Tセグメントの増加として判定)まで、血栓形成は進行する。閉塞後に血栓を1時間熟成させてから化合物投与を開始する。本発明の化合物の0.5mg/kg/時と1mg/kg/時との2時間注入を血栓剤(thrombotic agent)(例えば、組織プラスミノゲン活性化剤、ストレプトキナーゼ、APSAC)の注入と同時に開始する。試験化合物の投与後3時間再灌流を行う。成功した血栓溶解後の冠動脈の再開塞は $\geq 30$ 分間持続するゼロCBFとして定義される。

#### 【0161】血液学とテンプレート出血の測定

全血細胞カウント、ヘモグロビン及びヘマトクリット値をクエン酸添加(3.8%)血液(クエン酸1部:血液9部)の40 $\mu$ lサンプルで、血液学アナライザー(Cell-Dyn900, Sequoia-Turner, 米国, カルフォルニア州, マウントビューによって測定する。Simplatell出血時間デバイス(Organon Teknike, 米国, ノースカロライナ州, Durham)によって、歯肉テンプレート出血時間を測定する。このデバイスはイヌの左上顎又は下顎の歯肉を2つの水平方向切開するために用いられる。各切開は3mm幅x2mm深さである。切開を形成したならば、ストップウォッチを用いて、出血が続く時間を測定する。コットンスワブを用いて、血液が切開から滲み出たときに血液を吸収する。テンプレート出血時間は切開形成から出血停止までの時間である。出血時間は試験化合物の投与の直前(0分)、注入開始から60分間目、試験化合物の投与停止時(120分)及び実験の終了時に測定する。

【0162】全てのデータは一方向変動分析(ANOVA)と、次の有意性レベルを調べるためのStudent-Neuman-Kuels事後t検定とを用いて分析する。反復測定ANOVAを用いて実験中の幾つかの時点間の有意差を判定する。数値は少なくとも $p < 0.$

05のレベルで統計的に異なると判定される。全ての値は平均値 $\pm$ SEMである。全ての試験はAmerican Physiological Societyの指針(guiding principle)に従って実施する。この方法に関するさらなる詳細はJackson等のJ. Cardiovasc. Pharmacol. 21, 587~599(1993)に記載される。

【0163】本発明の化合物Iはテンプレート出血時間分析においても0.25、0.50及び1.0mg/kg/時で評価される。

【0164】本発明の化合物の有用性は上記分析のいずれかにおける肯定的結果によって実証される。

#### 【0165】自己免疫疾患の抑制を実証する分析

分析1  
Holmdahl等, Clin. Exp. Immunol. 70, 373~378(1987)(本明細書に援用される)に記載される方法を実施する。4~30匹の雌マウス(生後約8~10週間)を卵巣摘出する。本発明の化合物の投与は実験群では卵巣摘出後の3週間以内に開始する。式I化合物の投与の1週間後に、マウスをラットII型コラーゲンによって免疫化する。Holmdahl等, Arthritis Rheum. 29, 106, (1986)(本明細書に援用される)に記載されるように、マウスを関節炎の重症度に関して等級分けする。血清を回収し、抗II型コラーゲン反応性抗体に関して分析する。この実験の終了時に、T細胞活性を評価するために、脾臓細胞をマウスから入手する。

【0166】活性は通常のELISA分析によって測定される抗コラーゲンII型抗体の抗体価の低下によって説明される。抗原供給細胞によって脾臓T細胞に与えられるII型コラーゲンへのT細胞反応性の低下は、チミジン吸収によるDNA合成の定量によって評価される。最後に、疾患の臨床重症度は紅斑の最初の徴候と四肢の1つ以上の膨潤とを確認することによって毎日評価される。臨床評価は組織学的検査と相関する。

#### 【0167】分析2

4~30匹の若い成熟雌Sprague-Dawleyラットに動物食餌と水とを任意に与える。実験動物は式I化合物を受容し、全てのラットはArnason等, Arch. Neurol. 21, 103~108(1969)(本明細書に援用される)に一般的に記載されるように、ラットコードを与えられる。ラットを実験的アレルギー性脳脊髄炎(EAE)の徴候に関して等級分けする。式I化合物の投与開始後3~7週間に、ラットを殺し、それらの脊髄を取り出して、検査する。

【0168】活性はEAEを抑制する化合物の能力によって説明される。

#### 【0169】分析3

5~50匹のマウス(MRL/lprとNZB)を用いる。ELISAによって定量される抗DNA抗体の減

少、生残時間の変化及び腎臓の組織学的検査が評価したパラメータである。マウスに式I化合物を投与し、疾患の進行に関して上記パラメータを用いて評価する。

#### 【0170】分析4

5～50人の女性を臨床試験のために選択する。これらの女性は閉経後である、即ち、試験開始前に6～12か月間月経が停止しており、症状を示す自己免疫疾患に罹患している、他の点では良好な健康状態である。これらの症状は個体特異質かつ主観的な性質であるので、この試験はプラセボ対照群を含む、即ち、女性は2群に分けられ、その中の1群は活性剤として式I化合物を受容し、他の群はプラセボを受容する。試験群の女性は50～200mg/日の薬物を経口ルートによって受容する。彼女らはこの療法を3～12か月間続ける。両群の症状の数と重症度に関して正確に記録し、試験の終了時にこれらの結果を比較する。結果は各群のメンバー間で両方を比較し、各患者の結果も試験の開始前に各患者が報告した症状と比較する。

【0171】式I化合物の有用性は、上記分析の少なくとも1つにおいて式I化合物が示す肯定的影響によって説明される。

#### 【0172】再灌流障害に対する虚血性心筋層の保護の分析 障害

10匹の雄と10匹の雌のウサギを式I化合物で処理する。15分間後に、ウサギを麻酔し、冠動脈を30分間閉塞した後に4時間再灌流する。

【0173】比較可能な対照群はビヒクルで処理する。

【0174】危険帯を青色染料で評価し、梗塞帯をテトラゾリウムで染色する。対照に比べた梗塞帯のサイズ縮小は式I化合物が虚血性心筋層に対する再灌流障害を抑制するために効果的であることを示す。

#### 【0175】テストステロン上昇を示す試験方法

62～75歳の60人の全体的に健康な男性を下記基準に基づいて評価するために選択する：

#### 参加

1. 平均フレームの男性に関するMetropolit

an Life Insurance Table (付録1)によって定義される理想体重の中央値(mid-range)の90～130%の範囲内の体重。

2. 500ng/dl未満のスクリーニング時の血清テストステロン。

3. 4ng/ml以下の血清前立腺特異性抗原。

4. 正常な臨床前立腺検査と前立腺超音波スクリーニング時に疑わしい小節の存在しないこと。

5. 過去2年間に例えばアンギーナ、心筋梗塞又はアンギオプラシーのような病気の重大な作用がなく、過去5年間に内臓癌の病歴がないこと又は前立腺癌の病歴が決してないこと。

6. 正常な心肺検査を含めた正常な身体検査、末梢血管又は静脈疾患の存在しないこと、又は全身性疾患の他の徴候がないこと。

7. 関連検査室(CBC)によって報告された、下記検査値(ヘモグロビン、ヘマトクリット及び総WBCを包含する)が正常値の上限又は下限の10%以内でなければならない。

#### 【0176】除外

1. 喫煙する男性。

2. 過去に血栓塞栓症又は肺塞栓の病歴有する男性。

3. 1日の2単位(約2グラスの酒、2本のビールに相当)を超えるアルコールを摂取する男性。

4. 心電図スクリーニング時の臨床的に重大な異常。

【0177】試験は平行設計であり、プラセボ対照付きであり、10mg/日と40mg/日の2用量の式I化合物とプラセボを14週間比較する。被験者はランダムに化合物又はプラセボに分ける。テストステロンレベルを2週間毎にRIA, Coat-a-Countキット(Diagnostic Products社, 5700W, カリフォルニア州, ロサンゼルス 96th Street, 90045から入手可能)によって測定する。プラセボに比べてテストステロンレベルの統計的に有意な増加は、式I化合物が血清テストステロンの増加に有効であることを実証する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

// C07D 217/12  
295/08

識別記号

庁内整理番号

FI

C07D 217/12  
295/08

技術表示箇所

Z

(72)発明者 デーヴィッド・デュアン・トンブソン  
アメリカ合衆国コネチカット州06335, ゲ  
ールズ・フェリー, ビタースウィート・ド  
ライブ 37